Aus dem Radiologiezentrum der Philipps-Universität
Marburg
Direktor: Prof. Dr. Heß

BEZIEHUNGEN ZWISCHEN UV-SPEKTREN VON ARZNEIMITTELN UND IHRER WIRKSAMKEIT

INAUGURAL-DISSERTATION
zur
Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin

dem Fachbereich Humanmedizin der
Philipps-Universität Marburg
vorgelegt von

HANS-NIKOLAUS SCHULZE-SOLCE
aus Oldenburg i. O.

Marburg 1979

Druck: Görich & Weiershäuser, Marburg

Aus dem Radiologiezentrum der Philipps-Universität
Marburg
Direktor: Prof. Dr. Heß

BEZIEHUNGEN ZWISCHEN UV-SPEKTREN VON ARZNEIMITTELN UND IHRER WIRKSAMKEIT

INAUGURAL-DISSERTATION
zur
Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin

dem Fachbereich Humanmedizin der
Philipps-Universität Marburg
vorgelegt von

HANS-NIKOLAUS SCHULZE-SOLCE
aus Oldenburg i.O.

Marburg 1979

Druck: Görich & Weiershäuser, Marburg

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Angenommen vom Fachbereich Humanmedizin der
Universität Marburg am 20. April 1979
gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs
Dekan: Prof.Dr. Neurath
Referent: Doz.Dr. Popp
Korreferent: Prof.Dr. Schultz

Inhaltsverzeichnis

	Vorwort	3
1.	Einleitung	4
1.1.	Wirkungsmechanismen	4
1.1.1.	Rezeptortheorie	4
1.1.2.	Experimentelle Ergebnisse zur Rezeptortheorie	8
1.2.	Struktur-Wirkungsbeziehungen	11
1.2.1.	Untersuchungen spezieller Molekülteile	11
1.2.2.	Einfluß der Stereochemie auf die Wirkung	13
1.2.3.	Berechnung der Elektronenverteilung und ihre Aussage über die Wirkung	14
1.3.	Fragestellung	15
1.3.1.	Zusammenfassung der Fragestellung	17
2.	Hauptteil	18
2.1.	Arbeitsweise, Methode	18
2.1.1.	Zur Auswahl der Substanzen	18
2.1.2.	Meßtechnik	2o
2.2.	Ergebnisse	2o
2.2.1.	Zusammenfassung der Ergebnisse	27
2.3.	Tabellen, Abbildungen	29
3.	Diskussion	81
4.	Zusammenfassung	9o
5.	Literaturverzeichnis	91

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546011_0027

Vorwort

Die Pharmakotherapie steht in der konservativen Behandlung an der Spitze aller Therapieformen und spielt auch in den operativen Fächern eine hervorragende Rolle. Während sich die Verwendung von differenzierten Arzneimitteln in Form von Naturprodukten mit Sicherheit bis in die frühen Hochkulturen verfolgen läßt, findet sich der Gebrauch von Rausch- und Betäubungsmitteln schon in weniger entwickelten Gesellschaften.

Die Faszination, die vom Phänomen Droge im weitesten Sinne ausgeht, ist wahrscheinlich so alt wie die Menschheit selbst. Seit im vorigen Jahrhundert die Pharmakologie mit den anderen medizinischen Disziplinen von der bloßen Empirie ins Stadium der systematischen Forschung auf den Grundlagen der modernen Naturwissenschaften getreten ist, hat man auch der Frage wie und warum wirken diese Drogen verstärkt Beachtung geschenkt.

Die Kenntnis der Eigenschaften eines Stoffes, die für die Wirkung erforderlich sind, ermöglicht die Herstellung von optimalen Wirkstoffen. Dadurch lassen sich einerseits größere therapeutische Erfolge erwarten, andererseits könnte der heute noch sehr lange und teure Entwicklungsweg eines Arzneimittels abgekürzt werden.

Ein System anzubieten, das aus der Bestimmung von meßbaren Parametern die Zuordnung zu pharmakologischen Wirkungen erlaubt, ist bis heute das Ziel intensiver Forschung. Die vorliegende Arbeit befaßt sich mit der Anwendung UV-spektroskopischer Meßdaten zur Charakterisierung von Arzneimittelgruppen.

Zur Einführung folgt ein Überblick über Stand und Gegenstand pharmakologischer Grundlagenforschung.

1. Einleitung

Wie oder auf welche Weise ein Pharmakon wirkt, beschreibt die Pharmakologie gewöhnlich mit dem Begriff Wirkungsmechanismus; warum es (und kein anderes) wirkt, versteht sie unter Struktur-Wirkungsbeziehungen, d.h. im weiteren Sinne die Eigenschaften eines Stoffes, die mit seiner Wirkung korrelieren, im engeren Sinne die chemische Struktur, die ihn für ein bestimmtes Anwendungsgebiet prädestiniert.

1.1. Wirkungsmechanismen

Als Wirkungsmechanismen sind Hemmung von Enzymen, Verdrängung endogener Transmitter, Beeinflussung von Transportsystemen, Veränderung von Membranpermeabilitäten u.a. bekannt. Im elementaren Bereich der Umsetzung vom Reiz in den Effekt liegen noch keine allgemein anerkannten Kenntnisse über den Wirkungsmechanismus vor.

1.1.1. Rezeptortheorie

Es wird angenommen, daß die Auslösung einer bestimmten biologischen Antwort durch eine chemisch-physikalische Wechselwirkung zwischen dem Agens und einem spezifisch strukturierten Ort im biologischen System hervorgerufen wird. Dieser Ort wird Rezeptor genannt und besteht aus einem Makromolekül oder dessen Teilstruktur. Im weitesten Sinn umfaßt der Rezeptorbegriff sämtliche spezifische Strukturen, mit denen ein Stoff wechselwirkt und über deren Beeinflussung eine bestimmte Wirkung zeigt. Rezeptoren

können Enzyme oder membrangebundene Proteine ebenso sein wie unbekannte Biomoleküle, denen eine Schlüsselposition in der Transformation vom Reiz in den Effekt zukommt.

Die Vorstellung, daß nichts reagiert, wenn Stoffe nicht aneinander gebunden werden, stammt von Ehrlich. Sein Satz, corpora non agunt nisi fixata, trug neben den Arbeiten von Langley wesentlich dazu bei, den Rezeptorbegriff zu prägen. Ehrlich war bei Versuchen, Bakterien zu färben, aufgefallen, daß einige pathogene Mikroorganismen empfindlich auf manche Farbstoffe reagierten. Er schloß daraus, daß es Stoffe geben müßte, die sich genauso selektiv wie seine Farbstoffe an einen Mikroorganismus anlagern könnten, um ihn dann zu schädigen oder zu töten. Aus dieser Überlegung entstanden die Versuche, die zur Einführung des Salvarsans führten, dem ersten Chemotherapeutikum.

In den 3o-iger Jahren entwickelten Clark und Gaddum die occupation-theory. Sie besagt, daß die Wirkung quantitativ der Zahl der besetzten Rezeptoren korreliert ist. Der einzelne Rezeptor arbeitet nach dem alles-oder-nichts-Prinzip, sobald er durch den passenden Wirkstoff besetzt ist, analog dem Schlüssel, der ins Schloß paßt. Zusätzlich wurde die Annahme gemacht, daß die Besetzung eines Rezeptors die Funktion eines anderen nicht beeinflußt (16, S.276). Aus Dosis-Wirkungskurven läßt sich ersehen, daß bei Stoffen, die die gleiche Wirkung haben, verschiedene Konzentrationen notwendig sind, um den Effekt in gleicher Intensität auslösen zu können. Das wird durch die occupation-theory nicht erklärt. Es wurde deshalb unterschieden zwischen der Affinität einer Substanz zum Rezeptor und ihrer Fähigkeit ihn zur Auslösung

des Effektes zu stimulieren, der Effizienz oder intrinsic activity. Ein wirksamer Stoff braucht demnach zwei Eigenschaften: Eine optimale Affinität und intrinsic activity. Ein Antagonist ist dem Rezeptor zwar affin und besetzt ihn, er kann ihn jedoch nicht stimulieren.

Paton und Rang haben in den 6o-iger Jahren der occupation-theory die rate-theory entgegengesetzt. Sie geht davon aus, daß die Anzahl der Kontakte zwischen Agens und Rezeptor und damit die Konstanten von Assoziation und Dissoziation des Komplexes von Bedeutung sind (16, S.283). Ein Rezeptor würde dann mehrmals hintereinander auslösbar sein. Voraussetzung ist, daß das Wirkmolekül ihn möglichst schnell wieder freigibt. Das Konkurrieren von Agonist und Antagonist um den Rezeptor bei der kompetitiven Hemmung läßt sich mit der rate-theory erklären. Beide erwähnten Theorien lassen offen, wie es zu verstehen ist, daß biochemische Reaktionen anlaufen, wenn der Rezeptor von Substanzen mit intrinsic activity besetzt ist, und daß keine oder andere anlaufen, wenn er von Substanzen ohne intrinsic activity eingenommen wird. Die induced fit-theory nach Koshland postuliert, daß nach Anlagerung eines Stoffs an das Rezeptormolekül Konformationsänderungen auftreten, die die Funktion beeinflussen (16, S.285). Im Fall optimaler Abstimmung mit dem wirkenden Agens wird sich das Rezeptormolekül so umlagern, daß es die Reaktionen auslösen kann, die zum beobachtbaren Effekt führen, im weniger günstigen Fall wird sich eine Anlagerungsmöglichkeit für das Wirkmolekül bieten, aber die resultierende Rezeptorkonformation entspricht nicht dem für die erwartete Funktion erforderlichen Zustand. Diese Hypothese gründet sich auf an Enzymen gemachte Beobachtungen. Die Anlagerung

von Ionen an Enzyme bewirkt ebenfalls Konformationsänderungen, die das Substrat umsetzende aktive Zentrum beeinflussen und als allosterische Aktivierung bekannt sind. Eine der induced fit-theory entsprechende Konformationsänderungshypothese wird von Cuatrecasas zur Erklärung des Wirkungsmechanismus von Hormonen herangezogen (7, 8). Die meisten Hormone bewirken einen Anstieg der cyclischen Nucleotide cAMP und cGMP über Aktivierung der Cyclasen. Es wird die Umsetzung formuliert:

$H + R \rightleftharpoons HR$ und danach $HR + C \rightleftharpoons HRC$

H = Hormon, R = Rezeptor, HR = Hormonrezeptorkomplex, C = Cyclase, HRC = Komplex des Hormonrezeptorkomplex u.d. Cyclase.

Der Rezeptor ist an der Außenseite der Membran lokalisiert und befindet sich nicht fest in einem Molekülgitter, sondern in einer fluiden Membranoberfläche. Die Annahme einer gel-artigen Zellmembran, in der Makromoleküle beweglich sind, gründet sich auf Untersuchungsergebnisse, die in der Originalarbeit von Cuatrecasas angegeben sind. Die Cyclase sitzt an der Innenseite der Membran. Die Bildung des Hormonrezeptorkomplexes führt zu größerer Affinität zur Cyclase. Der Hormonrezeptor-Cyclasekomplex ist die aktive Form des Enzyms. Über diesen Mechanismus ist auch erklärbar, daß manche Hormone den Anstieg von cGMP fördern, andere den Anstieg von cAMP. Über die Beeinflussung des Hormon-Rezeptor-Enzym-Komplex durch verschiedene Hormone könnte sich die Substratspezifität vorzugsweise in Richtung cAMP oder cGMP ändern. Die Annahme, daß ein Rezeptor in verschiedenen Konformationen vorliegen kann, wird gestützt durch die unterschiedliche Bindungskapazität gegenüber Agonist und Antagonist bei Opiatrezeptoren. Snyder (37) berichtet, daß die Gegenwart von Natrium die Bindungskapazität für Antagonisten erhöht,während sie die für Agonisten senkt.

Er erklärt damit auch den Befund in vivo. Dort sind Antagonisten wesentlich potenter, d.h. in geringeren Konzentrationen wirksam als Agonisten. Die allgemeine Vorstellung geht heute dahin, daß ein Rezeptor nicht als starre Struktur, sondern in mehreren ineinander überführbaren Konformationen vorliegt, die jeweils ein anderes Substrat favorisieren.

1.1.2. Experimentelle Ergebnisse zur Rezeptortheorie

Um Rezeptoren und die Vorgänge an ihnen zu studieren, sind zwei Möglichkeiten vorhanden:

1) Direkt: Den Rezeptor isolieren und die Struktur aufklären.
2) Indirekt: Die Substanzen, die mit den Rezeptoren wechselwirken, studieren.

Wegen großer technischer Schwierigkeiten bei der Rezeptorisolierung ist zuerst der zweite Weg beschritten worden.

Wenn gleich wirksame Substanzen an einem Rezeptor angreifen, so muß der Rezeptor so gebaut sein, daß er mit den verschiedenen Molekülen gleicher Wirkung eine irgendwie geartete Bindung oder Beziehung eingehen kann. Das Studium spezieller Molekülteile, der Stereochemie und weiterer Eigenschaften wirksamer Stoffe, auf das im Abschnitt Struktur-Wirkungsbeziehungen näher eingegangen wird, erbrachte Gemeinsamkeiten zwischen gleich wirksamen Substanzen und für die Wirkung verzicht- und unverzichtbare Eigenschaften. Zu diesen beobachteten Moleküleingeschaften muß der Rezeptor komplementär sein. Seine Struktur ist also das Negativ der Struktur des Agens. Auf diesem Weg ist versucht worden, sich ein Bild über das Aussehen des Rezeptors zu machen. Die hierzu veröffentlichten Hypothesen sind zahlreich (16, S.125 ff, 132 ff).

Mit Verfeinerung der biochemischen Methoden und der Einführung von Radioimmunassays sind Fortschritte in der Isolierung von Rezeptoren erzielt worden.

Viele Enzyme liegen isoliert und hoch gereinigt vor. Ihre Aminosäuresequenz und teilweise ihre Sekundär- und Tertiärstruktur sind bekannt. Bindungscharakteristika und Eigenschaften sind gut untersucht. Membranrezeptoren sind für viele Stoffe nachgewiesen worden (3, 5, 6, 13, 2o, 21, 22, 25, 26, 39). Soweit sie isoliert und gereinigt vorliegen, sind die Aminosäuresequenz oder weitergehende Kenntnisse über die Struktur noch nicht bekannt. Die Bindungsdaten zwischen dem membrangebundenen Rezeptor in vivo und dem isolierten Rezeptor in vitro unterscheiden sich teilweise (2o).

Acetylcholinrezeptoren vom elektrischen Aal sind in gereinigter Form Kaninchen injiziert worden. Die Tiere entwickelten darauf einen Antikörper, der auch ihre eigenen Rezeptoren blockierte, so daß sie eine Muskelerschlaffung vom Typ der Myasthenia gravis boten. Durch Injektion von Acetylcholinesterasehemmern war dieser Zustand kurzzeitig reversibel. Es wird vermutet, daß das Überangebot an Acetylcholin nach Esterasehemmung imstande ist, den Antikörper vorübergehend vom Rezeptor zu verdrängen (24). Die Autoren können zwar nicht ausschließen, daß die Muskelreaktion durch Verunreinigungen des isolierten Aalrezeptors hervorgerufen sein kann. Das erscheint bei der Spezifität der Reaktion und der Beeinflußbarkeit über Acetylcholinesterasehemmer jedoch unwahrscheinlich.

Die Rezeptortheorie ist ein hervorragendes Modell zum Verständnis vieler Arzneimittelwirkungen. Das beste Beispiel sind hierfür die Vorstellungen, die

die Vorgänge an den Synapsen des vegetativen Nervensystems beschreiben. Beim Parasympathikus, wo es postganglionär offenbar nur einen Rezeptortyp gibt, löst der endogene Transmitter Acetylcholin eine Erregung am folgenden Axon aus. Neben anderen Stoffen haben Pilocarpin und Muscarin die gleiche Wirkung. Deshalb werden sie als Parasympathomimetika bezeichnet. Der klassische Antagonist ist das Atropin, dessen Wirkungsweise in einer Rezeptorbesetzung ohne Aktivierungsvermögen gesehen wird. (Affinität, keine intrinsic activity) Weiterhin gibt es die Möglichkeit, über Hemmung des Enzyms Acetylcholinesterase in das System einzugreifen. Die Esterase spaltet Acetylcholin in Essigsäure und Cholin. Dadurch wird der Transmitter unwirksam. Auf diese Weise wird die Erregung wieder gestoppt. Wenn die Esterase gehemmt wird und die Spaltung nicht stattfinden kann, hat das Acetylcholin die Möglichkeit, länger (oder nach der rate-theory öfter) auf den Rezeptor zu wirken und die Erregung der nachfolgenden Nervenfaser zu verlängern oder zu verstärken.

Stoffe dieser Art werden indirekte Parasympathomimetika genannt. Zu ihnen gehören auch die als Insektizide eingesetzten Phosphorsäureester wie Paraoxon und Parathion, die über eine irreversible Enzymblockade dem Acetylcholin eine Dauererregung ermöglichen. Der Tod tritt zentral durch Atemlähmung oder durch Lungenödem ein, Folge der durch Hypervagotonie bedingten Bradycardie.

Die hohen Anforderungen an Stereospezifität werden ebenfalls durch die Rezeptortheorie erklärt.

Die experimentellen Ergebnisse sprechen eindeutig für das Vorhandensein von spezifischen Bindungsstellen

und die Existenz endogener Botenmoleküle zur Besetzung dieser spezifischen Bindungsstellen steht außer Frage. Ein Problem konnte bis jetzt noch nicht befriedigend gelöst werden: Worin besteht die Reizübertragung des Rezeptors, wenn er mit einem intrinsic aktiven Stoff wechselwirkt? Wie ändert z.B. das Erkennen des Neurotransmitters durch seinen Rezeptor die Membranpermeabilität? Warum ist ein Agonist Agonist und ein Antagonist Antagonist? Die Postulierung von Mediatoren verschiebt das Problem. Die Konformationsänderungshypothese, über Ladungsumverteilungen gut vorstellbar, ist ein Ansatzpunkt. Möglicherweise spielen an dieser Stelle der Reizübertragung Vorgänge eine Rolle, die sich einer streng biochemischen Sicht entziehen.

1.2. Struktur-Wirkungsbeziehungen

1.2.1. Untersuchung spezieller Molekülteile

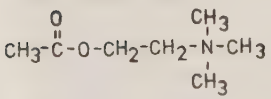
Das Problem der Struktur-Wirkungsbeziehungen hat man von verschiedenen Seiten her zu lösen versucht. Die Beobachtung, daß, wenn ganz bestimmte Molekülteile einer Substanz variiert werden, die Wirkung sich qualitativ oder quantitativ erheblich ändern kann, führte zu systematischen Untersuchungen spezieller Molekülteile.

So ist im Fall des Chloramphenicols der induktive Effekt der Halogensubstitution als wesentlich für die Wirkung angesehen worden (16, S.69).

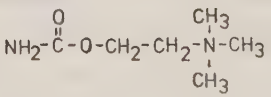
Für die Wirkung von anticholinergen Estern ist die Säuregruppe unverzichtbar, während der Cholinteil ohne Wirkverlust eliminiert werden kann (16, S.52).

Essentiell für die Wirkung von Substanzen, denen sie angehören, sind sogenannte Täuschungsgruppen. Werden sie in Stoffwechselwege eingeschleust und statt der physiologischen Metabolite verwendet, so führen sie zur Synthese falscher Produkte. Beispiele hierfür sind das 5-Bromuracil, das die Rolle von Thymin übernehmen kann und die Sulfonamide, die bei der Folsäuresynthese der Bakterien statt p-Aminobenzoesäure eingebaut werden. Das Entstehen von alpha-Methylnoradrenalin bei Verwendung von alpha-Methyldopa bei der Noradrenalinsynthese statt des physiologischen Dopa, hat dazu geführt, alpha-Methyldopa als Antihypertonikum einzusetzen, denn alpha-Methylnoradrenalin kontrahiert im Gegensatz zu Noradrenalin die Gefäße nicht.

Interessant ist die Beobachtung von bioisosteren Gruppen, Verbindungen oder Atomgruppen, die die gleiche Zahl von Elektronen aufweisen. Daraus ergibt sich die Ähnlichkeit von NH_2 und CH_3. Beispiele für eine Anwendung sind das Acetylcholin und das Carbachol.



Acetylcholin



Carbachol

Alkylgruppen üben ganz allgemein einen Einfluß auf die Löslichkeit und damit das Verteilungsmuster einer Substanz im biologischen System aus. Diese wichtigen Punkte der physikochemischen Eigenschaften, wie Löslichkeit und Oberflächenspannung, muß bei allen Fragen nach der Wirksamkeit mitdiskutiert werden. Sie entscheiden, ob ein Stoff überhaupt seinen Wirkort erreicht, d.h., ob er resorbiert wird oder z.B. die Blut-Hirn-Schranke passieren kann. Fragen der Verteilung und Bioverfügbarkeit behandelt die Pharmakokinetik. Dieses vielfältige und umfangreiche Material wurde systematisiert. Ariens z.B. teilt in chemofunktionelle, und biofunktionelle Gruppen, letztere weiter in Transportgruppen, empfindliche Gruppen, kritische und nichtkritische Molekülteile, bioisostere, sowie hapto- und pharmakophore Gruppierungen (16, S.4o).

Wenn auch diese Erkenntnisse wertvolle Hilfe bei der Neusynthese von Pharmaka geleistet haben und die Unverzichtbarkeit sogenannter essentieller Gruppen nicht geleugnet werden kann, so hat die Untersuchung spezieller Molekülteile nicht zu einer allgemein befriedigenden Theorie der Struktur-Wirkungsbeziehungen geführt.

1.2.2. Einfluß der Stereochemie auf die Wirkung

Ein wichtiger Aspekt ist die stereochemische Anordnung. Es wurden Beispiele gefunden, daß ebene Ringstrukturen wirksamer sind als nicht-planare (16, S.91). Weiterhin bekannt ist außerdem die stärkere Wirksamkeit einer von zwei optischen Isomeren. Auch bei anderen Formen der Isomerie beobachtet man Unterschiede in

der Wirkung bei den einzelnen Konfigurationen. Es sind interatomare Abstände gemessen worden und zur Erklärung der Wirksamkeit herangezogen worden. Bei einigen Parasympatholytika liegen die Abstände zwischen den beiden funktionellen Gruppen, der Carbonylgruppe als negativem und dem Stickstoffatom als positivem Zentrum, bei 7,2 Å. Korolkovas folgert aus diesen Untersuchungen, daß diese Abstände zwar nicht den Hauptfaktor darstellen, in vielen Fällen aber außerordentlich großen Einfluß auf eine optimale Wechselwirkung zwischen Pharmakon und Rezeptor ausüben (16, S.11o).

1.2.3. Berechnung der Elektronenverteilung und ihre Aussage über die Wirkung

Sämtliche physikalischen und chemischen Eigenschaften eines Moleküls und damit auch die pharmakologische Wirkung sind von seiner Elektronenstruktur abhängig. Es ist mit Berechnungen der Verteilung von Elektronen und deren Energiezuständen versucht worden, die dabei anfallenden Strukturindices pharmakologischen Wirkungen zuzuordnen.

Die Elektronendichte am Carbonylsauerstoff von Lokalanaesthetika beispielsweise ist für ihre Wirkung ebenso wichtig wie die am heterocyclischen N-Atom im Malariamittel Chloroquin. Bei 18 Sulfonamiden gelang es, die Wirkungsstärke mit der Elektronendichte zu korrelieren (16, S.118).

Rechnungen über die π-Elektronenverteilung in Barbituraten und Piperidindionen ergaben eine relativ negative Ladung am Carbonylsauerstoff, eine hohe freie Valenz am benachbarten Heteroatom und eine

etwa gleiche Anregungsenergie. Die Resonanzenergie für die verglichenen Moleküle schien keinen unmittelbaren Zusammenhang zur Wirkung zu zeigen (36).

Molekülorbitalberechnungen sind vorgenommen worden, jedoch meistens unter größerer Beachtung der Grundzustände (34).

Quantenmechanische Rechnungen zur elektronischen Struktur an cancerogenen Kohlenwasserstoffen haben ergeben, daß Korrelationen zwischen den angeregten Zuständen dieser Stoffe und ihrer Cancerogenität bestehen. Insbesondere am Beispiel des cancerogenen 3,4 - Benzpyren und des nicht cancerogenen 1,2 - Benzpyren, sowie an Substanzen, die die Sensibilität für Strahlung erhöhen, ist dies gezeigt worden (2, 27, 28, 33).

Es ist bis jetzt nicht gelungen sämtliche pharmakologische Wirkungen einem einzelnen Parameter zuzuordnen. Korrelationen ließen sich jeweils nur in bestimmten Arzneimittelgruppen zeigen. Ein daraus abgeleitetes Verfahren, das zur Vortestung von neuentwickelten Pharmaka in der Praxis verläßlich angewendet werden könnte, gibt es nicht.

Fortschritte sind auf diesem Gebiet durch die weitere Erforschung der Elektronenverteilung wirksamer Stoffe zu erwarten. Hierzu sind MO-Berechnungen oder besser noch leichter durchzuführende spektroskopische Verfahren notwendig.

1.3. Fragestellung

Die Berechnungen von Popp (27, 28, 33) an cancerogenen Kohlenwasserstoffen und die dabei beobachtete Korrelation von Cancerogenität und angeregten Zuständen veranlassen zu verstärkter Beachtung angeregter

Zustände auch bei anderen biologisch wirksamen Stoffen.

Durch Energiezufuhr haben die Elektronen eines Moleküls die Möglichkeit neben ihren Grundzuständen, energetisch höher liegende, angeregte Zustände einzunehmen. Die Energie, die zur Anregung von Molekülen in der Zelle notwendig ist, scheint vorhanden zu sein. Mehrfach ist eine Strahlung beobachtet und gemessen worden (4, 19). Kürzlich gelang ihr Nachweis auch Popp und Ruth (32).

Es handelt sich um eine Strahlung zwischen 3oo und 8oo nm mit sicheren Maxima bei 55o und 7oo nm, Hinweise für ein weiteres Maximum bestehen für den Bereich um 35o nm, die an Gurkenkeimen gemessen worden ist. Die Intensität betrug loo - looo Photonen/cm^2·sec. Das ist wesentlich mehr, als man an thermischen Photonen bei dieser Wellenlänge und Zelltemperatur erwarten kann. Andererseits liegt die Intensität weit unter der gewöhnlichen Biolumineszenz, wie sie beispielsweise beim Glühwürmchen zu beobachten ist. Eine Chemilumineszenzreaktion ist unwahrscheinlich, da sich die Absorptionsmaxima auch nach Zugabe von einigen Agentien nicht in ihrer Wellenlänge veränderten und die Resonanzen gekoppelt sind. Gefunden wurde jedoch eine Zunahme der Intensitäten im gesamten untersuchten Spektralbereich. So steigerte sich die Zählrate nach Zugabe von Aceton um 10^4 cps (counts per second), nach Cialit (2-Äthyl-Quecksilber-mercaptobenzoxazol-5-carbonsaures Natrium) um 10^3 cps. Auf Äthanol reagierten die Zellen mit einem Anstieg um 3oo - 5oo cps. Eine gelegentliche Fluktuation im zeitlichen Verlauf der Photonenemission spricht zusätzlich für die Annahme einer von der Zelle selbst erzeugten Strahlung,

die als ultraschwache Lumineszenz oder ultraschwache Biophotonenstrahlung von der gewöhnlichen Biolumineszenz, der Chemilumineszenz und thermischen Photonen abzugrenzen ist.

Es ist berechtigt anzunehmen, daß Wirkmoleküle im Organismus in angeregte Zustände gebracht werden können, wenn sie nicht sogar nur über diese Zustände biologisch wirksam werden.

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist es, angeregte Zustände mittels UV-Spektroskopie zu messen und die Ergebnisse pharmakologischen Wirkungen zuzuordnen. Das UV-Spektrum ist ein Absorptionsspektrum. Es repräsentiert die Energie, die die Elektronen des untersuchten Moleküls aufnehmen, um damit den ersten Anregungszustand zu erreichen. Es gibt Singulett- und Triplettzustände, bezeichnet nach den sich aus paralleler bzw. antiparalleler Spinstellung der Elektronen ergebenden zahlenmäßigen Möglichkeiten der Elektronenstellung. Triplettzustände treten seltener auf als Singulettzustände. Sie sind im normalen UV-Spektroskop nicht zu erfassen. Der Grundzustand wird mit S_o und der erste Singulettanregungszustand mit S_1 abgekürzt. Mit dem UV-Spektrum werden S_1 - Zustände gemessen.

1.3.1. Zusammenfassung der Fragestellung

Es wird die Frage untersucht, ob die Singulett-Anregungszustände von Arzneimittelmolekülen, gemessen über UV-Absorptionsspektren, bestimmend für ihre pharmakologische Wirkung sind.

2. Hauptteil

2.1. Arbeitsweise, Methode

2.1.1. Zur Auswahl der Substanzen

Bei der Auswahl der zu vermessenden Substanzen wurde eine Stoffklasse zugrunde gelegt, deren Wirkungen eindeutig, d.h. nicht zu komplex und gut erforscht sind, weil nur dann übersichtliche und deutbare Spektralverteilungen zu erwarten sind.

Bei den am Parasympathikus angreifenden Substanzen liegen umfassende Kenntnisse über Angriffspunkt und Wirkmechanismus vor. Die agonistisch und antagonistisc postganglionär wirksamen Substanzen lassen sich weniger und besser definierten Wirkorten zuordnen, als dies beim Sympathikus der Fall ist.

Darüber hinaus sollte man davon ausgehen können, daß die applizierten Substanzen, und nicht irgendwelche nachfolgenden Metabolite, die Hauptwirkformen darstellen, da andernfalls die Aussage der Meßergebnisse nicht verwertbar wäre. Hier ergibt sich die Schwierigkeit, daß zwar viele Untersuchungen über den Abbau von Arzneimitteln im Körper und ihre ausgeschiedenen Formen vorliegen (1, 14, 15, 18, 38), jedoch selten die pharmakologische Wirksamkeit der Metabolite überprüft wird (11). Angaben hierüber fanden sich unter den verwendeten Substanzen nur über das Orphenadrincitrat (11). Es läßt lediglich die zeitliche Beziehung zwischen Wirkungsdauer und Auftreten der Metabolite im Serum, Urin oder Exkrementen Schlüsse auf Wirksam- oder Nichtwirksamkeit zu.

Die vermessenen Substanzen sind in Tab. 1, 2 zusammengestellt. Als physiologischer Überträgerstoff wurde zunächst das Acetylcholin ausgewählt.

Acetylcholin kommt bekanntlich an den ganglionären Synapsen des Sympathikus und des Parasympathikus vor. An diesen Stellen selektiv wirkt auch das Nicotin, deshalb wird bei diesem cholinergen Rezeptor auch vom Nicotintyp gesprochen. Postganglionär wirkt Acetylcholin nur am Parasympathikus. Diese Wirkung weist, sogar noch stärker, das Muscarin auf. Die postganglionären parasympathischen Rezeptoren werden auch als Muscarintyp bezeichnet. Mit neurotroper oder muskulotroper Wirkung wird der Angriff am vegetativen Nervensystem und direkt an den motorischen Endplatten der Muskelzelle unterschieden, wo einschließlich der Skelettmuskeln das Acetylcholin ebenfalls als Überträgerstoff dient.

Als Repräsentanten der Nicotin- und Muscarinwirkung wurden das Nicotin und Muscarin selbst vermessen. Als direktes Parasympathomimetikum ist das Pilocarpin und als klassischer Antagonist das Atropin aufgenommen worden, sowie einige andere, ebenfalls spasmolytisch wirksame Substanzen. Als direkt an der Muskelzelle anticholinerg angreifendes Mittel findet sich das Papaverin. Die Antiparkinsonmittel als Gruppe anticholinerg wirksamer Substanzen mit klinisch anderem Einsatzbereich ergänzen die Auswahl. Außerdem wurden noch von den Acetylcholinesterasehemmern die therapeutisch eingesetzten Substanzen Neostigmin und Pyridostigmin, von den als Insektiziden verwendeten giftigen Phosphorsäureestern das Paraoxon und Parathion untersucht.

Diese Stoffauswahl deckt die am cholinergen System beobachteten Wirkungen weitgehend ab.

Es kann davon ausgegangen werden, daß die Ursubstanzen zumindest mit wirksam sind.

2.1.2. Meßtechnik

Gemessen wurde mit Zeiss Photometer M 4 Q III. in wässriger Lösung soweit nicht andere Konzentrationen erforderlich waren mit der Einwaage des Molekulargewichts $\cdot 10^{-4}$/l.

Die Verwendung von Wasser als Lösungsmittel geschah aus 3 Gründen:

1.) waren außer 2 Substanzen alle gut in Wasser löslich,
2.) ist in Wasser die Absorption des Lösungsmittels erst in einem Wellenbereich relevant, der außerhalb der Betrachtung lag,
3.) ist Wasser im Vergleich zu den sonst üblicherweise verwendeten Lösungsmitteln o,1 N HCL, o,1 N NaOH und Äthanol den physiologischen Verhältnissen am ähnlichsten.

Die Verbreiterung der Absorptionsbanden bei Messungen in Wasser mußten in Kauf genommen werden.

Die Absorptionmaxima wurden mit dem Handmeßgerät Zeiss PM Q II nachträglich exakt ausgemessen. Gemessen wurde über den Bereich von 3oo - 2oo nm, wobei die Auflösung des Gerätes ab ca 22o nm nicht mehr ausreichte, um darunter liegende Maxima zu bestimmen.

2.2. Ergebnisse

Acetylcholin und Muscarin haben im Bereich zwischen 2oo und 3oo nm keine Absorptionen. Der um 22o nm beobachtete Anstieg auch für Pilocarpin ließ sich mit

dem Handmeßgerät nicht ausmessen (s.Tab. 3 u.Abb. 6). Literaturwerte liegen bei 214 bzw. 215 für das Pilocarpin und das ähnlich wirksame Arecolin (Tab. 24). Das Nicotin hat Maxima bei 254, 8/259, 8/265,9. Die indirekten Mimetika Neostigmin und Pyridostigmin liegen bei 26o/266 bzw. 269. Die insektiziden Phosphorsäureester absorbieren bei 269,75 und 275.

Eine Einteilung kann gemäß Tab. 5 und Abb. 1 versucht werden, obwohl die Streuungen schon unter den wenigen vermessenen Substanzen eine Interpretation nur mit Vorsicht erlauben.

Die Messungen ergaben für die Gruppe der Spasmolytica eine gute Übereinstimmung (Tab. 4).

Drei Peaks bei Wellenlängen um 252, 258, 264 finden sich außer bei Methanthelinbromid und dem muskulotropen Papaverin bei allen Substanzen.

Die Antiparkinsonmittel liegen exakt im gleichen Bereich mit einer Abweichung von 3,5 nm beim Methixen. Hierin zeigt sich zwar nicht ihre unterschiedliche klinische Anwendung, jedoch der gemeinsame Wirkungsmechanismus als Acetylcholinantagonist (s.a.Abb. 1, 4 Tab.4). Die Literaturangaben über 17 weitere Spasmolytica bestätigen mit einer Ausnahme die gefundenen Werte (Tab. 7). Das gleiche gilt für das Clofenetamin als Antiparkinsonmittel (Tab. 8).

Die UV-Spektren zeigen bei den Parasympatholytika einfachere Korrelationen zu ihrer Wirkung als die chemischen Strukturen. Abkömmlinge der Tropasäureester, Diarylessigsäure, Benzilsäure, Benzhydroläther und andere Verbindungen zeigen ein gleiches Absorptionsmuster (Zusammenstellung der Strukturformeln in Tab. 2 u. 6).

Dieses Ergebnis legt die Frage nahe, ob andere Arzneimittelgruppen mit ähnlich guten Korrelationen vorhanden sind und inwieweit die Meßdaten der Parasympatholytika spezifisch sind.

Um das zu überprüfen, wurden Absorptionsmaxima von weiteren 3o4 Substanzen aus der Literatur zusammengestellt und verglichen.

Hierbei waren insbesondere diejenigen Arzneimittel von Interesse, welche bei ähnlicher chemischer Struktur unterschiedliche Wirkungen besitzen und umgekehrt diejenigen, welche bei verschiedener Struktur annähernd gleiche Wirkungen haben.

In die erste Gruppe gehören die Steroidhormone, das Spironolacton, ein Aldosteronantagonist und die herzwirksamen Digitalisglykoside. Alle haben als Grundkörper das Sterangerüst, wobei die Herzglykoside am C 17 ein Oxa-Cyclopentadien zusätzlich aufweisen, an das die Zucker gekoppelt sind.

Alle Steranabkömmlinge liegen um 24o nm (Digitalis 23o und 235 nm), nur die Östrogene haben ein Maximum bei 28o nm (Tab. 9, 1o).

Damit findet sich ein eindrucksvoller Hinweis auf die verschiedenen Wirkungen der strukturell sehr ähnlichen Stoffe, jedoch zeigen die NNR-Hormone, ihre synthetischen Derivate, das Progesteron, das Testosteron und das Spironolacton untereinander keinen Unterschied.

Sulfonamide liegen in organischem Lösungsmittel zwischen 26o und 272 nm (Tab. 11).

Von den aus ihnen entwickelten Sulfonylharnstoffen, den Antidiabetika, zeigt das Carbutamid, das noch deutlich bakteriostatische Wirkung besitzt, ein Maximum von 269 nm. Das Tolbutamid, das nur noch Blutzucker

senkend wirkt, liegt bei 228 nm. Drei weitere Antidiabetika finden sich in diesem Bereich. Es korrelieren allerdings Substanzen im alkalischen Lösungsmittel aber nicht im organischen und im sauren, so daß eine eindeutige Beurteilung schwer fällt (Tab. 12).

Die Biguanide, Antidiabetika einer anderen chemischen Stoffklasse, haben andere Maxima, die untereinander wenig Korrelationen zeigen (Tab. 12).

Bei den Diuretika, die auch durch Variation des Sulfonamidgerüstes entstanden sind, verhält es sich so, daß die Benzothiadiazine und andere chemische Gruppen im organischen Lösungsmittel jeweils ein ähnliches Spektrum haben, während sie sich untereinander unterscheiden (Tab. 13). Insgesamt ist auch hier das Ergebnis im organischen und alkalischen Lösungsmittel verschieden und der Aussagewert begrenzt. Es fallen unter Maxima von 229 und 272 von 12 Literaturwerten im alkalischen 8 Substanzen. Von 14 im organischen Lösungsmittel liegen 6 bei ca 234 und 276; 5 bei ca 226 und 27o nm.

Lokalanaesthetika haben Maxima um 227, 272, 279 nm oder mindestens eins davon (Tab. 14). Vier Substanzen weichen etwas stärker ab bzw. fallen ganz heraus.

Ebenfalls gleiche Struktur haben die Morphinabkömmlinge, wobei ein Teil von ihnen als Analgetika, der andere als Antitussiva Verwendung finden. Das Codein zeigt beide Wirkungen. Das Spektrum läßt diese Differenzierung nicht erkennen. Es ist bei allen gleich (Tab. 15). Auffallend ist, daß die strukturell völlig andere Pethidingruppe als Betäubungsmittel mit 278 und 279 nm auch in diesem Bereich absorbiert (Tab. 15).

Bei den Analgetika sind auf den ersten Blick keine Korrelationen erkennbar. Unter Berücksichtigung der

mitunter starken Abweichungen bei den verschiedenen Lösungsmitteln (z.B. Morazon-Phenylbutazon im sauren Medium: Differenz 12 nm, im alkalischen: Differenz 1 nm, im organischen: Differenz 6 nm oder Acetoanilid-Paracetamol im sauren: Differenz 3 nm, im alkalischen: Differenz 17 nm, im organischen: Differenz 6 nm) ergibt sich ein Schwerpunkt um 240 nm +/- 5 nm, in den von 13 vergleichbaren Werten im sauren Lösungsmittel 7, von 14 im organischen Lösungsmittel 6 fallen.

Bei den Antihistaminika, definiert als Stoffe, die Histaminwirkungen aufheben können außer am Magen und damit gemäß den physiologischen Histaminwirkungen vielfältige therapeutische Einsatzmöglichkeiten bieten, lassen sich chemisch in 3 Klassen teilen: Der Äthylendiamintyp, der Colamin- und Propylamintyp. Das Phenothiazin Promethazin zählt zum Aethylendiamintyp. Bei letzterem sind die gemeinsamen Grundstrukturen wegen sehr voluminöser und verschiedener Substituenten kaum zu erkennen. Von 28 Antihistaminika zeigen 9 ein Absorptionsmaximum um 260 nm, 6 um 238 nm, 4 um 250 nm, 4 um 230 nm, 3 um 225 nm, je 1 bei 234 und 274 nm (Tab. 18).

Diese verwirrende Vielfalt enthält 3 Schwerpunkte: Bei 252, 260, 265 +/- 2 nm haben 15 Antihistaminika entweder bei einer, zwei oder allen drei angegebenen Wellenlängen ein Absorptionsmaximum. Dabei ist nach dem Vergleich der im sauren und alkalischen Lösungsmittel gewonnenen Ergebnisse Clemizol mit in diese Gruppe aufgenommen worden. 6 Antihistaminika liegen bei einem Maximum von 239 nm, 7 im Bereich 224-234 nm. Wenn als viertes Maximum 290 nm in Betracht gezogen wird, das einige Substanzen außerdem aufweisen, ergibt sich folgendes Bild:
18 Substanzen unter 252, 260, 265, 290 +/- 2 nm,
4 bei 238 +/- 1 nm, und 314 +/- 2 nm, 6 im Bereich 224-234 nm wie oben.

Die Hypnotika teilen sich in folgende 4 gebräuchlichsten Gruppen: Barbiturate, Piperidindione, Chinaolidine und Ureide. Gemäß dieser Unterteilung verhalten sich auch die Spektren. Die Gruppen sind in sich ähnlich, zeigen untereinander verglichen jedoch wenig Parallelitäten. Im einzelnen haben bei den Barbituraten von 3o verglichenen Absorptionsmaxima 22 ein Maximum zwischen 238 und 24o nm, 3 weitere bei 244 bzw. 245 nm, 4 bei 25o-256 nm, 1 bei 3o5 nm (Tab. 19). Der Vergleich der im sauren und alkalischen gemessenen Spektren der Substanzen Thiopental, Thiamylal und Methitural läßt darauf schließen, daß zumindest 1 Schulter bei 255 nm vorliegt. Dann würde der Wert von 3o5 nm sich auch in die Gruppe zwischen 25o und 256 nm einreihen.

Von den Piperidindionen zeigen 2 Absorptionen bei 251, 258, 264 nm, die beiden anderen aufgefundenen Werte lassen keine Ähnlichkeiten erkennen (Tab. 19).

Methaquolon und die Ureide, in verschiedenen Lösungsmitteln schlecht vergleichbar, haben allenfalls ein Maximum 225 und 228 bzw. 22o nm gemeinsam. Die 22o nm des Piperidindions Thalidomid in saurem Lösungsmittel und die 22o nm der Ureide in Wasser sind nur bedingt aussagefähig (Tab. 19).

Die Tranquillantien unter den Psychopharmaka zeigen Maxima um 24o, 285 und 36o nm. 3 von 6 Substanzen liegen dort, 2 weitere haben 1 Absorptionsmaximum im Bereich von +/- 5 nm der angegebenen Werte. 1 Substanz fällt völlig heraus (Tab. 2o).

Bei den Neuroleptika ergeben sich 3 Klassen unabhängig von ihrer chemischen Gruppenzugehörigkeit.

8 im Bereich 252 und 3oo nm, 7 bei 23o, 268, 324 nm, 5 um 243, 278, 374 nm oder jeweils eins dieser Maxima (Tab. 21).

Die Hydrazinderivate oder sogenannte MAO-Hemmer bilden bei den Antidepressiva 1 Gruppe mit Absorptionen bei 251, 257, 263 nm oder eins dieser Maxima. Während die vom Wirkmechanismus völlig verschiedenen Dibenzoderivate mit Absorptionen von 25o, 251, 255 nm ähnlich liegen, machen Amitriptylin, Nortriptylin und Dibenzepin mit 24o bzw. 221 nm eine Ausnahme (Tab. 22).

Die Betrachtung der Antiepileptika liefert für Mesuximid die Maxima: 247, 251, 257, 263 nm und für Fenimid 248, 259, 265, 283 nm, womit sie sich überschneiden. Außer Phenytoin, wovon kein im Lösungsmittel vergleichbares Spektrum gefunden wurde, lassen sich alle anderen Substanzen dieser Gruppe unter mindestens 1 der oben genannten Maxima einordnen (Tab. 23).

Analeptika haben 3 Maxima bei 251, 257, 263 nm. Außer 2 Substanzen liegen alle anderen 16 Analeptika in diesem Bereich. Sie zeigen 3-4 sich überschneidende Maxima oder mindestens 1 (Tab. 25).

Die Sympathomimetika lassen sich alle mit einer Ausnahme unter 275 und 28o nm einreihen (Tab. 26).

Alle Analeptika und Sympathomimetika lassen sich unter die Maxima 251, 257, 263, 273, 28o nm einordnen.

Die Sympatholytika zeigen nicht so ein geschlossenes Bild. Untereinander haben weder die α-lytika, noch die β-lytika eindrucksvolle Übereinstimmungen, wenn auch Absorptionen im Bereich von 273 +/- 3nm vermehrt anzutreffen sind (Tab. 27).

2.2.1. Zusammenfassung der Ergebnisse

Zusammenfassend ergibt sich:
Bei den selbst vermessenen Substanzen zeigen Acetylcholin und Muscarin keine Absorptionen zwischen 2oo und 3oo nm. Die anderen Parasympathomimetika lassen sich gemäß Abb. 1, Tab. 2 einordnen.

Die Spasmolytika bzw. Anticholinergika haben unter den selbst gemessenen wie unter den Literaturwerten drei relativ scharf begrenzte Maxima bei 252, 258 und 264 nm, unter die mit wenigen Ausnahmen mindestens 1, meistens 3 Absorptionsmaxima der aufgeführten Substanzen fallen.

Die Steroide weisen auch relativ geringe Streuung auf, die vorkommenden Wellenlängen liegen bei 24o für alle, außer dem Östrogen, das bei 28o nm absorbiert.

Der Bereich der Sulfonamide ist zu groß und wenig aussagekräftig. Schwerpunkte mit Maxima +/- 1 nm gibt es im organischen Lösungsmittel von 18 vergleichbaren Substanzen 8, von 19 im sauren Lösungsmittel 5, von 17 im alkalischen Lösungsmittel 7.

Bei den Antidiabetika und Diuretika gibt es Ähnlichkeiten, die aufgrund der verschiedenen Meßergebnisse in den drei Lösungsmitteln nur sehr begrenzt verwertbar sind.

Von 13 Lokalanaesthetika im sauren Lösungsmittel zeigen 9 gute Korrelationen.

Die Morphinderivate liegen mit einem Maximum alle um 281 nm.

Die Ergebnisse bei den Analgetika sind nicht überzeugend. Die Schwankungen um den oben angegebenen Schwerpunkt von 24o nm sind sehr groß, außerdem liegen nicht einmal alle in dieser Spanne.

Bei der Annahme von 4 Maxima absorbieren von den Antihistaminika 18 bei 252, 26o, 265, 29o +/- 2 nm, lo bei anderen Wellenlängen.

Korrelationen unter den Barbituraten sind vorhanden, während bei den anderen hypnotischen Substanzklassen das Bild uneinheitlich ist.

Tranquillantien und Neuroleptika bieten erkennbare Schwerpunkte. Die Korrelationen insgesamt sind wenig überzeugend.

Von lo Antidepressiva haben 7 mindestens ein Maximum unter 251, 257, 263 +/- 1 nm.

Weitgehende Übereinstimmung findet sich bei den Antiepileptika.

Die Analeptika absorbieren bei 251, 257, 263 nm mit geringer Schwankungsbreite und wenigen Ausnahmen.

Sympathomimetika liegen bei 273 und 28o nm. Es gibt eine Ausnahme.

Die wenigen vergleichbaren Werte bei den Sympatholytika geben ein uneinheitliches Bild.

Eine graphische Darstellung der Werte ist in Abb. 2 gegeben.

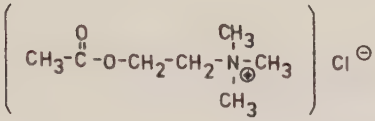
2.3. Tabellen und Abbildungen

Tabelle 1

Cholinergica

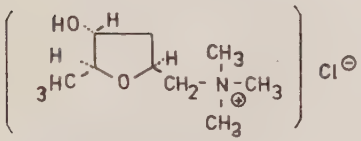
neurotrop prä- u.postgangl., muskulotrop

Acetylcholinchlorid

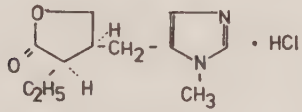


neurotrop postgangl. (Parasymp.)

Muscarinchlorid

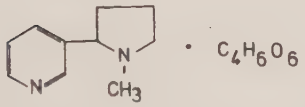


Pilocarpinhydrochlorid



neurotrop präganglionär (Symp. u, Parasymp.)

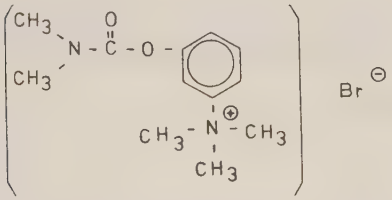
Nicotindihydrogentartrat



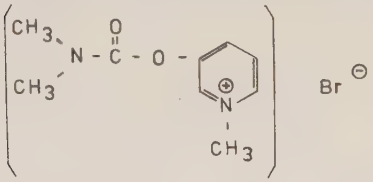
Fortsetzung Tab. 1

indirekt parasympathomimetisch (Acetylcholinesterase-hemmer)

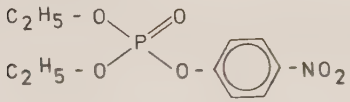
Neostigminbromid



Pyridostigminbromid



Paraoxon



Parathion

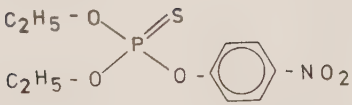
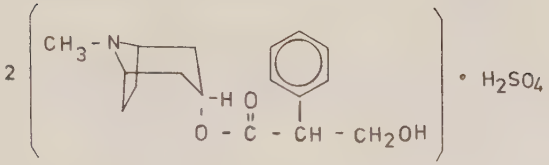


Tabelle 2

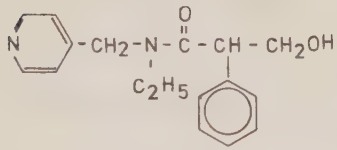
Anticholinergica

neurotrop postgangl.

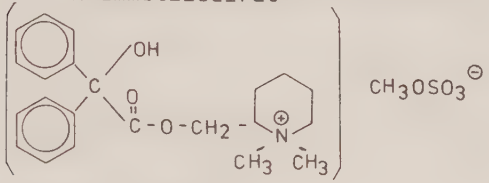
Atropinsulfat



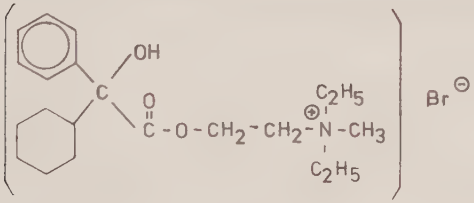
Tropicamid



Piribenzilmethylsulfat
=Bevoniummetilsulfat

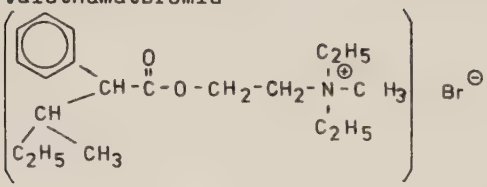


Oxyphenoniumbromid

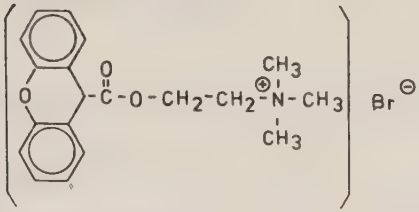


Fortsetzung Tab. 2

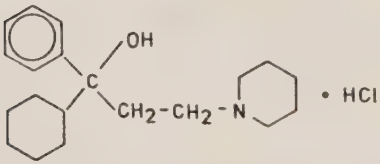
Valethamatbromid



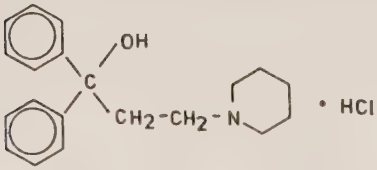
Methanthelinbromid



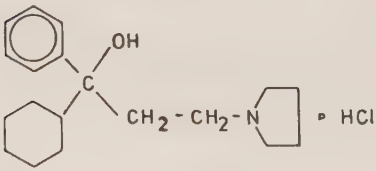
Trihexylphenidylhydrochlorid



Biperidenhydrochlorid

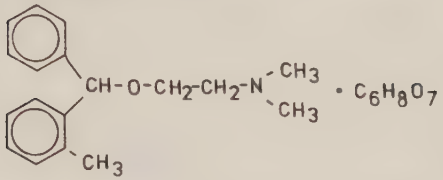


Procyclidinhydrochlorid

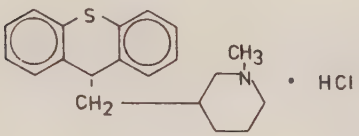


Fortsetzung Tab. 2

Orphenadrincitrat

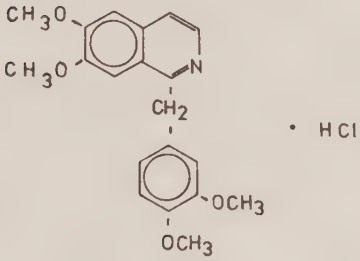


Methixenhydrochlorid



muskulotrop

Papaverinhydrochlorid



Ergebnisse der selbst vermessenen Substanzen

Tabelle 3

Cholinergica	UV-Abs.-Max. zw. 2oo-3oo nm
Substanz	
Acetylcholin	keine
Muscarinchlorid	keine
Pilocarpinhydrochlorid	nicht ausmeßbar
Nicotindihydrogentartrat	254,8; 259,8; 265,9
Neostigminbromid	26o 266
Pyridostigminbromid	269
Paraoxon	269,75
Parathion	275

Tabelle 4

Anticholinergica	UV-Abs.-Max. zw. 2oo-3oo nm
Substanz	
Atropinsulfat	251,2; 257,5; 263,6
Tropicamid	252,5; 257 262
Piribenzilmethylsulfat	252 258 264
Oxyphenoniumbromid	252 257,5; 264
Valethamatbromid	251,8; 258,6; 264,4
Methanthelinbromid	242 281,2
Trihexylphenidyl HCL	251 256,5; 263
Biperidenhydrochlorid	257 263,5
Procyclidinhydrochlorid	251,5; 256,5; 263,1
Orphendrincitrat	252 258 264 27o,5
Methixenhydrochlorid	267,5
Papaverinhydrochlorid	25o,7 28o

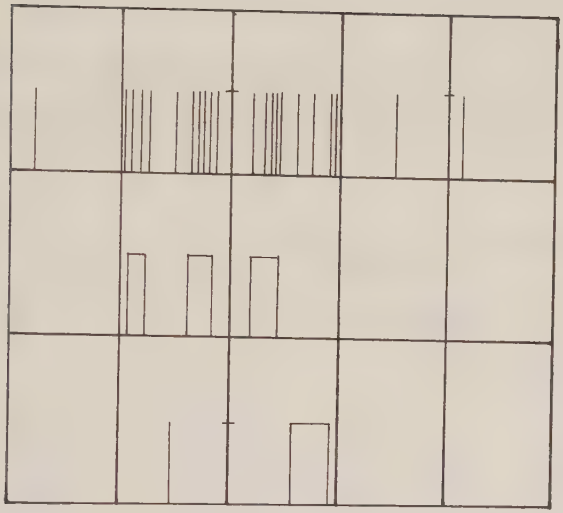


Abb. 1 a-c von oben nach unten

1a) Verteilung der gemessenen Absorptionsmaxima im Bereich von 24o - 29o nm

1b) Bereich der 3 Maxima aller neurotropen Anticholinergika außer Methanthelinbromid. Methixen zeigt ein Maximum bei 267,5 nm, bei 252 nm nur eine Schulter.

1c) Die Maxima des Nicotins und der Bereich der indirekten Cholinergika.

Tabelle 5

Versuchsweise Einteilung der am cholinergen System angreifenden Stoffklassen, Wellenlängen in nm

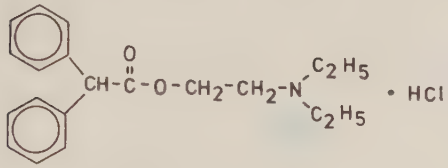
erregend			
Acetylcholin			
Muscarintyp		Nicotintyp	
Muscarin	---	Nicotin	254,8
Pilocarpin	215		259,8
			265,9
Cholinesteraseblocker			
Neostigmin	26o, 266	Paraoxon	269,75
Pyridostigmin	269	Parathion	275
hemmend			
neurotrop		muskulotrop	
Atropin 251,2; 257,5; 263,6		Papaverin	25o,7
u.a. Spasmolytika			28o

Tabelle 6

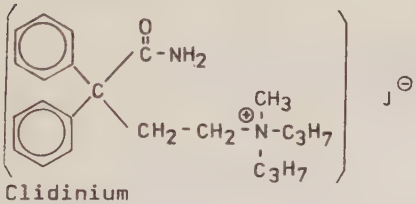
Anticholinergica (UV-Abs.-Max. in Tab.7 aus der Literatur)

Spasmolytica

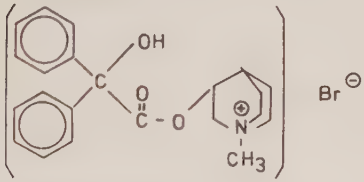
Adiphen



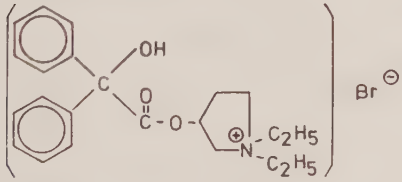
Isopropamid



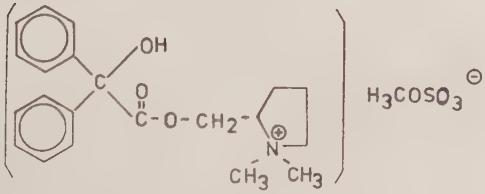
Clidinium



Benzilonium

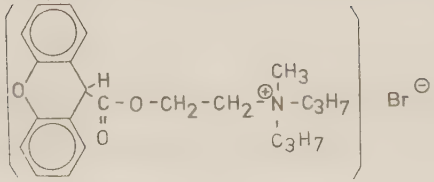


Poldin

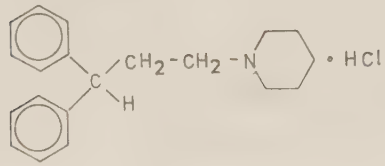


Fortsetzung Tab. 6

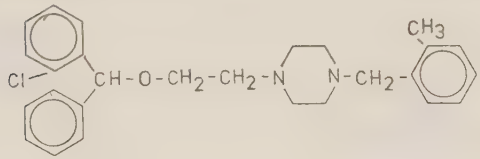
Propanthelin



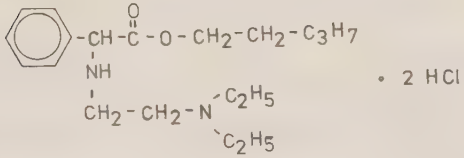
Fenpipran



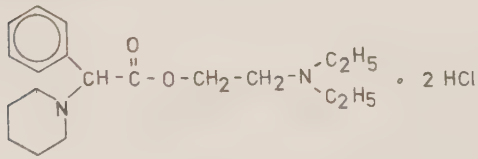
Chlorbenzoxamin



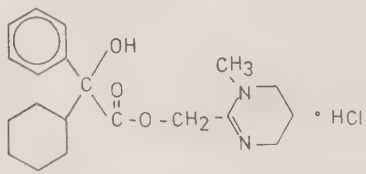
Camylofin



Bietamiverin

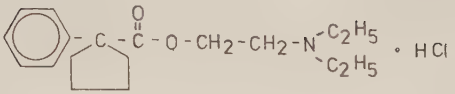


Oxyphencyclimin

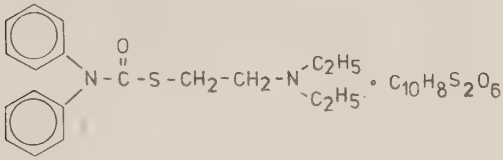


Fortsetzung Tab. 6

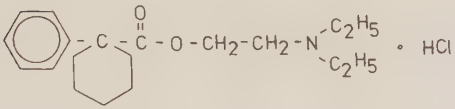
Caramiphen



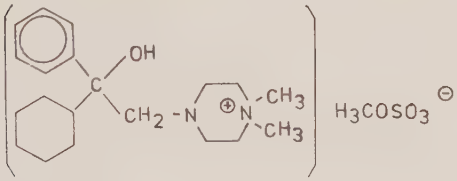
Fencarbamid



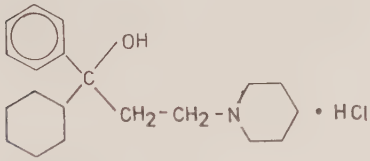
Dicycloverin



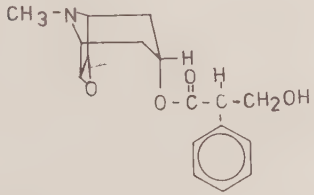
Hexocyclium



Benzhexol



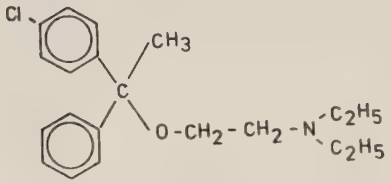
Scopolamin



Fortsetzung Tab. 6

Antiparkinsonmittel

Clofenetamin



Die UV-Absorptionen sind (lo, 23) entnommen. Auf die Angabe der Extinktionen wurde verzichtet, da ihre Abweichungen in der Literatur bis zu loo % betragen.
LM steht für Lösungsmittel.

Tabelle 7

UV-Spektren von Spasmolytika

LM, wenn nicht anders angegeben: Sauer: o,1 N H_2SO_4 org.: Äthanol

Absorptionsspektren in nm

Substanz	LM sauer	LM organisch
Adiphen	248, 253, 258, 264	
Isopropamid	259, 265	
Clidinium	252, 258, 263	
Benvonium=Piribenzil		252, 258, 263 (Salz)
Benzilonium	252, 258, 264	
Poldin	252, 258, 262	
Methanthelin		246, 281 (Salz)
Propanthelin	243, 281	
Fenpipran	254, 259, 269	
Chlorbenzoxamin		259, 265
Camylofin	256, 261, 268[1)]	
Bietamiverin	258, 263, 269	259, 265, 27o
Oxyphenonium	252, 258	
Oxyphencyclimin	258, 264, 268[1)]	

1) LM: o,1 N HCL

Fortsetzung Tab. 7

Substanz	Absorptionsspektren in nm LM sauer	LM organisch
Valethamat	253, 259, 265	
Tropicamid	254	
Caramiphen	252, 258, 265	
Fencarbamid		247
Dicycloverin		29o
Hexocyclium	248, 252, 258, 264	
Benzhexol	252, 258, 264	
Atropin	252, 257, 264[1)]	
Scopolamin	252, 257, 263[1)]	

1) LM: o,1 N HCL

Tabelle 8

UV-Spektren von Antiparkinsonmitteln

LM, wenn nicht anders angegeben: Sauer: o,1 N H_2SO_4 org.: Äthanol

	Absorptionsspektren in nm	
Substanz	LM sauer	LM organisch
Trihexyphenidyl		247, 251, 256, 262
Procyclidin	25o, 256, 262	
Orphendrincitrat	264[1)]	
Methixen	267[2)]	
Clofenstamin	258	

1) LM: o,1 N HCL
2) LM: Boratpuffer pH 9,4

Tabelle 9

UV-Spektren von natürlichen und synthetischen Steroidhormonen und ihren Derivaten und Ersatzstoffen

LM, wenn nicht anders angegeben: Organisch: Äthanol

Substanz	Absorptionsmaxima in nm LM organisch	LM Wasser
Östron	28o, 287	
Östriol	28o	
Östradiol	281, 287	
17a Äthinylöstradiol	281, 287	
Dienöstrol	228, 287 229, 28o (andere Lit.st.)	
Stilböstrol	259[1]	
Diaethylstilboestrol	245[2]	
Progesteron	241	249
Testosteron	241	249
Androstendion	24o	
Cortisol	242	248
Cortisonacetat	24o	
Hydrocortisonacetat	24o	
Corticosteron	241	248

1) LM o,1 N NaOH
2) LM Borat Puffer pH 9,4

Fortsetzung Tab. 9

Substanz	Absorptionsmaxima in nm LM organisch	LM Wasser
Prednison	24o	
Prednisolon	24o, 263	
Methylprednisolon	24o	
Dexamenthason	24o, 263[3)]	
Triamcinolon	238	
Spironolacton (Aldosteronantagonist)	238[3)]	

3) LM Methanol

Tabelle lo

UV-Spektren von Digitalisabkömmlingen

LM H_2SO_4

Substanz	Absorptionsmaxima in nm
Digitoxigenin	23o, 32o, 39o, 49o
Digitoxin	235, 34o, 42o, 485
Digoxin	23o, 32o, 39o, 49o

Tabelle 11

UV-Spektren von Sulfonamiden

LM, wenn nicht anders angegeben: Sauer: o,1 N HCL, alkal.: o,1 N NaOH
org.: Äthanol und Wasser

	Absorptionsmaxima in nm			
Substanz	LM sauer	LM alkal.	LM organ.	LM H_2O
Sulfanilamid	258	256	263	
Sulfacetamid		256	272	
Sulfadicramid	234, 253, 267[1)]	236, 256, 244[1)]		
Sulfacarbamid	219, 265, 272	254	268	
Sulfathiourea	26o		261, 28o	
Sulfaguanidin	264	259	264	259
Sulfapyridin	238		27o	244, 261
Sulfadiazin	24o	238, 251	27o	
Sulfamerazin	245, 3o5	241, 255	271	244, 257
Sulfadimidin				24o, 272
Sulfaperin	244, 32o	242	27o	
Sulfamethoxydiaz.	218	245	23o, 271	
Sulfisomidin	262	262		
Sulfadimethoxin	268	268		
Sulfamethoxypyridazin	317	25o	267	

1) LM o,ol N HCL u. o,ol N NaOH

Fortsetzung Tab. 11

Substanz	Absorptionsmaxima in nm LM sauer	LM alkal.	LM organ.	LM H_2O
Sulfaphenazol			268	
Sulfathiazol	257, 283	257		258, 284
Sulfasomizol	254, 3o1	257, 28o		
Sulfafurazol	268[1]	253[1]		
Sulfamethoxazol		255	27o	
Sulfamoxol	25o		27o[2]	
Sulfamethizol			267	
Sulfaäthidol	267	26o	26o, 285	
Succinylsulfathiazol			258, 287	
Phthalylsulfathiazol			26o, 291	
Mafenid	267			
Sulfamethazin			242, 26o	

1) LM o,o1 N HCL u. o,o1 N NaOH

2) LM Methanol

Tabelle 12

UV-Spektren von Antidiabetika

LM, wenn nicht anders angegeben: Sauer: o,1 N HCL, alkal.: o,1 N NaOH
org.: Äthanol und Wasser

	Absorptionsmaxima in nm			
Substanz	LM sauer	LM alkal.	LM organ.	LM H_2O
Carbutamid	266, 272	255	269	
Tolbutamid			228	
Chlorpropamid	232[1]			
Acetohexamid	265	269	247	
Tolazamid			228	
Glibenclamid		257, 3oo[1]	227,273,298[2]	
Glibornurid			23o,257,263,269	
Glycodiazin	3oo		239,31o	
Phenformin	251, 258, 264[3] 267			
Buformin	3oo[3]			233 (als HCL-Salz)
Metformin	2o8[3]			

1) LM o,ol N HCL bzw. o,ol N NaOH
2) LM Methanol
3) LM o,1 N H_2SO_4

Tabelle 13

UV-Spektren von Diuretika

LM, wenn nicht anders angegeben: Sauer: o,1 N HCL, alkal.: o,1 N NaOH, organ.: Äthanol

	Absorptionsmaxima in nm		
Substanz	LM sauer	LM alkalisch	LM organisch
Acetazolamid	265		
Methazolamid		246, 286	289
Chlortalidon			275, 284
Furosemid		229, 272, 335[1)]	234, 278, 338[2)]
Quinethazon		269	278
Clopamid		23o	23o, 275, 285
Mefrusid		235	237, 276, 285
Clofenamid	232, 276, 284		233, 276, 284
Chlorothiazid		228, 292	231, 28o[2)]
Benzthiazid	283[3)]		
Flumethiazid			28o
Hydrochlorothiazid		273, 323[1)]	271, 318

1) LM o,ol N NaOH
2) LM Methanol
3) o,ol N HCL/Äthanol

Fortsetzung Tab. 13

Substanz	Absorptionsmaxima in nm		
	LM sauer	LM alkalisch	LM organisch
Trichlormethiazid			226, 268, 313[2]
Buthiazid			226, 271, 318[2]
Cyclopenthiazid		273, 32o[4]	226, 271, 317[2]
Polythiazid		264, 315	226, 269, 315[2]
Hydroflumethiazid		274, 333[1]	
Bendroflumethiazid		273, 329[1]	
Ethoxzolamid	253, 3o4		
Diazoxid			27o
Ethacrynsäure		227, 28o	
Triamteren	36o		

1) LM o,1 N NaOH
2) LM Methanol
4) LM o,1 N NH_3

Tabelle 14

UV-Spektren von Lokalanaesthetika

LM, wenn nicht anders angegeben: Sauer: o,1 N HCL, alkal.: o,1 N NaOH, organ.: Äthanol

Substanz	Absorptionsmaxima in nm LM sauer	LM alkalisch	LM organisch
Benzocain	227, 272, 278[2]	221, 294	
Procain	227, 272, 279		258, 29o
Chlorprocain			291 (Salz)
Buthatamin	228, 28o		
Butacain			288 (Salz)
Leucinocain	279		
Tetracain	229, 281, 312		
Hydroxycain	229, 279, 31o[2], 3o8		
Lidocain	262, 271[1]	263, 278	
Tolycain			283 (Salz)
Mepivacain	263, 271[2]		
Bupivacain	263, 271[2]		
Butacetoluid	268, 275		
Amylocain	234, 275		
Cinchocain	247, 318		
Procainamid	224	275[3]	

1) LM o,2 M H_3BO_3 2) LM o,1 N HCL 3) LM o,o2 N NaOH

Tabelle 15

UV-Spektren von starken Antitussiva

LM, wenn nicht anders angegeben: Sauer: o,1 N HCL

Substanz	Absorptionsmaxima in nm	
Codein	211, 285	
Aethylmorphin		283[1]
Hydrocodon	28o	
Thebacon	281[2]	
Dihydrocodein	283	

UV-Spektren starker Analgetica		LM o,1 N NaOH	
Morphin	21o, 285	25o, 3oo	
Hydromorphon	281	287	
Oxycodon	281[2]	281	
Pethidin			252, 258, 264[3]
Cetobemidon	279[2]		
Methadon	253, 259, 265, 292[2]		

1) LM Boratpuffer pH 9,4 2) LM o,1 N H_2SO_4 3) LM Äthanol

Tabelle 16

UV-Spektren von Antitussiva

Substanz	Abs.-Max. in nm	LM
Isoaminil	22o, 252, 258, 264, 268	o,1 N HCL
Oxoladin	253, 259, 264	o,1 N H_2SO_4
Propoxyphen	251, 257, 263	o,1 N HCL

Tabelle 17

UV-Spektren von Analgetika

LM, wenn nicht anders angegeben: Sauer: o,1 N HCL, alkal.: o,1 N NaOH, organ.: Äthanol

	Absorptionsspektren in nm		
Substanz	LM sauer	LM alkalisch	LM organisch
Phenazon	23o[1)]	241	
Propyphenazon	241		
Amidopyrin	255[1)]	226, 263	
Isopyrin	259		
Morazon	258	245, 263	245, 273
Phenylbutazon	236	264	239
Oxyphenbutazon		255	242
Acetylsalicylsäure	229, 275	296	275
Salicylsäuremethylester		33o	
Salicylsäurephenylester	24o, 3o5	292, 339	242, 31o
Salicylamid	235, 299	241, 328	236, 3o2
Gentisinsäure	329	324	
Acetanilid	239	239	242
Acetophenetidin	245	244	

1) LM o,1 N H_2SO_4

Fortsetzung Tab. 17

Substanz	Absorptionsmaxima in nm		
	LM sauer	LM alkalisch	LM organisch
Paracetamol	242	256	248, 288
Indomethazin		267	2o8, 225, 325
Ibuprofen		264, 273	
Aclofenac			231, 28o, 288
Mefenaminsäure		258	283, 348
Flufenaminsäure			289, 339[2)]
Niflumінsäure			255, 332
Meclofenaminsäure			226, 28o

2) LM Methanol

Tabelle 18

UV-Spektren von Antihistaminika

LM, wenn nicht anders angegeben: Sauer: o,1 N H_2SO_4 alkal.: o,1 N NaOH, organ.: Äthanol

Substanz	Absorptionsmaxima in nm			
	LM sauer	LM alkal.	LM organ.	LM H_2O
Histapyrrodin	25o, 295			
Tripelenamin	239, 314			
Mepyramin	239, 316[1)]			
Chloropyramin			247, 31o	
Methapyrilen	237, 313	237, 3o8		
Chloropyrilen	238, 312	243, 3o8		
Diphenhydramin	252, 257		258, 264 (Salz)	
Bromazin	23o, 266	23o, 282	228, 259	
Medrylamin			232, 276, 282	
Chlorphenoxamin	253, 259, 265			
Doxylamin	261	26o, 268		
Tolpropamin	26o, 265, 273			
Pheniramin	262, 266	261, 268		
Chlorpheniramin	265	262		

1) LM o,ol N HCL

Fortsetzung Tab. 18

Substanz	Absorptionsmaxima in nm			
	LM sauer	LM alkal.	LM organ.	LM H_2O
Brompheniramin	265			
Antazolin	241, 291[2)]			
Thenaldin	234			
Bamipin				25o (Salz)
Clemizol	274	253, 267, 274		
Meclozin	23o		23o (Salz)	
Chlorcyclizin	232		23o (Salz)	
Cyclizin	225[2)]		225 (Salz)	
Diphenpyralin	258			
Meclastin			259, 264, 275	
Phenindamin	26o			259 (Salz)
Pyrrobutamin	227			
Triprolidin	23o, 276, 29o			
Dimetinden	258			
Cyproheptadin	224, 285		286 (Salz)	
Metoclopramid				295 (Salz)
Ketoxim	242, 29o	249, 3oo		
Trimethobenzamid	259			
Promethazin	249, 298[2)]	253, 3o4		

2) LM o,1 N HCL

Tabelle 19

UV-Spektren von Hypnotika

LM, wenn nicht anders angegeben: Sauer: o,1 N HCL, alkal.: o,1 N NaOH, organ.: Äthanol

Barbiturattyp	Absorptionsmaxima in nm			
Substanz	LM sauer	LM alkal.	LM organ.	LM Wasser
Barbital		24o		
Probarbital		24o		
Butobarbital		24o		
Pentobarbital	24o	24o		
Thiobarbital	237, 286			
Amobarbital		238		
Hexethal		24o		
Crotarbital		24o		
Vinbarbital		239		
Cyclobarbital		239		
Heptabarbital		238		
Aprobarbital		24o		
Talbutal		238		
Butalbital		24o		
Secobarbital		24o		
Nealbarbital		24o		

Fortsetzung Tab. 19

Barbiturattyp Substanz	Absorptionsmaxima in nm LM sauer	LM alkal.	LM organ.	LM Wasser
Cyclopentobarbital		24o		
Allobarbital		24o		
Propallyonal		24o		
Butallyonal		24o		
Rectidon		238		
Brallobarbital		238		
Phenobarbital		253		
Mephebarbital		25o		
Metarbital		245		
Methylphenobarbital		244		
Hexobarbital		24o		
Enallypropymal		245		
Thiopental	288	255, 3o5		
Methitural	238, 287	3o5		
Thiamylal	238, 287	256, 3o5		
Piperidindiontyp				
Glutethimid	25o, 256	25o	252, 258, 264	
Thalidomid	22o			
Methyprylon	294	285	29o	
Primidon	251, 257, 263	251, 257, 263	251, 258, 264	

Fortsetzung Tab. 19

Chinazolinontyp	LM sauer	LM alkal.	LM organ.	LM Wasser
Methaquolon	234, 268		225,265,3o4,315	
Ureidtyp				
Bromisoval				228
Carbromal				22o
Acecarbromal				22o

Tabelle 2o

UV-Spektren von Psychopharmaka, Tranquilizer

LM, wenn nicht anders angegeben: Sauer: o,1 N HCL, organ.: Äthanol

Substanz	Absorptionsmaxima in nm LM sauer	LM organisch
Chlordiazepoxid	245, 3o5	
Diazepam	241, 284, 359[1)]	
Medazepam	253	
Oxazepam	236, 284, 362	
Lorazepam	236, 329	
Prazepam	24o, 285, 36o[1)]	

1) LM o,1 N H_2SO_4

Tabelle 21

UV-Spektren von Psychopharmaka, Neuroleptika

LM, wenn nicht anders angegeben: Sauer: o,1 N H_2SO_4 organ.: Äthanol

Phenothiazintyp	Absorptionsmaxima in nm	
Substanz	LM sauer	LM organisch
Promazin	252, 3oo	
Chlorpromazin	255, 3o7	
Triflupromazin	265[1]	
Acepromazin	243, 278, 374	
Aminopromazin	248, 297[2]	
Perazin	253, 3o4	
Prochlorperazin		258
Trifluperazin	256[1]	
Thiethylperazin	255, 3o7	264, 316
Butaperazin		244, 278[3] als Salz
Perphenazin	255, 3o6	257, 31o
Acetophenazin	243, 278, 374	243, 28o
Carphenazin		243, 278[3] als Salz
Pecazin	253, 3oo	
Thioridazin	23o, 263, 313	263, 314

1) LM o,o1 N HCL 2) LM o,1 N HCL 3) LM Methanol

Fortsetzung Tab. 21

Substanz	Absorptionsmaxima in nm LM sauer	LM organisch
Periciazin	233, 268	
Mesoridazin	238, 262	
Isothipendyl	245, 315	
Prothipendyl	242	
Pipazethat	253	
Thioxanthentyp		
Chlorprothixen	23o, 268, 324	
Clopenthixol	231, 269, 325	
Flupenthixol		23o[3] als Salz
Butyrophenontyp		
Haloperidol	221, 248	
Trifluperidol	248	
Clofluperidol	248	
Methylperidol	25o	
Floropipamid	249	
Droperidol	25o	
Reserpin	23o[4]	

3) LM Methanol 4) LM o,5 N H_2SO_4

Tabelle 22

UV-Spektren von Antidepressiva

LM, wenn nicht anders angegeben: Sauer: o,1 N H_2SO_4 org.: Äthanol

Substanz	Absorptionsmaxima in nm LM sauer	LM organisch
Dibenzo-Derivate		
Amitriptylin	24o	242
Imipramin	251	
Desipramin	251, 275	
Trimipramin	25o	
Opipramol	255, 28o	
Nortriptylin		24o[1] als Salz
Dibenzepin	221	
Hydrazinderivate		
Iproniazid	267	264
Phenelzin	251, 257, 263[2]	
Tranylcypromin	257, 263, 37o[2]	
Nialamid	263[2]	

1) LM Methanol 2) LM o,1 N HCL

Tabelle 23

UV-Spektren von Antiepileptika

LM, wenn nicht anders angegeben: Äthanol

Substanz	Absorptionsmaxima in nm
Ethotoin	259, 265
Phenytoin	235[1)]
Mephentoin	257, 263
Mesuximid	247, 251, 257, 263
Ethosuximid	248
Fenimid	248, 259, 265, 283
Carbamazepin	285
Sulthiam	246[2)]

1) LM o,1 N NaOH
2) LM Methanol

Tabelle 24

UV-Spektren von direkten Parasympathomimetika

Substanz	Absorptionsmaxima in nm
Pilocarpin	215
Arecolin	214

Tabelle 25

UV-Spektren von Analeptika

LM, wenn nicht anders angegeben: o,1 N H_2SO_4

Substanz	Absorptionsmaxima in nm
Ephedrin	251, 257, 263
Pseudoephedrin	251, 257, 263
Etafredin	247, 251, 257, 263
Norpseudoephedrin	246, 25o, 256, 263
Amphetamin	252, 257, 263
Fenithyllin	275
Fenfluramin	259, 264, 27o
Phentermin	252, 258, 264, 281
Mephentermin	248, 252, 258, 264
Amphepramon	253
Phenmetrazin	25o, 256, 261, 267[1)]
Phendimetrazin	25o, 257, 261, 267
Methylphenidat	247, 251, 257, 263
Amiphenazol	228, 261
Etamivan	28o[2)]

1) LM o,1 N HCL

2) LM o,ol N HCL

Fortsetzung Tab. 25

Substanz	Absorptionsmaxima in nm
Nicethamid	264
Pemolin	25o, 256, 262, 268
Prolintan	248, 252, 258, 264
Pholedrin	224, 275
Hydroxyephedrin	223, 274[1)]

1) LM o,1 N HCL

Tabelle 26

UV-Spektren von Sympathomimetika

LM, wenn nicht anders angegeben: o,1 N H_2SO_4

Substanz	Absorptionsmaxima in nm
Synephrin	273
Etilefrin	273[1]
Phenylephrin	216, 273
Adrenalin	28o[2]
Noradrenalin	2o8, 279, 295[2]
Corbadrin	22o, 28o
Isoprenalin	222, 279
Orciprenalin	276, 28o
Terbutalin	276 (in Wasser als Salz)
Naphazolin	271, 281, 288[2]
Tetryzolin	26o, 265, 272
Xylometazolin	266
Salbutamol	225, 276[1]

1) LM o,1 N HCL
2) LM o,ol N HCL

Tabelle 27

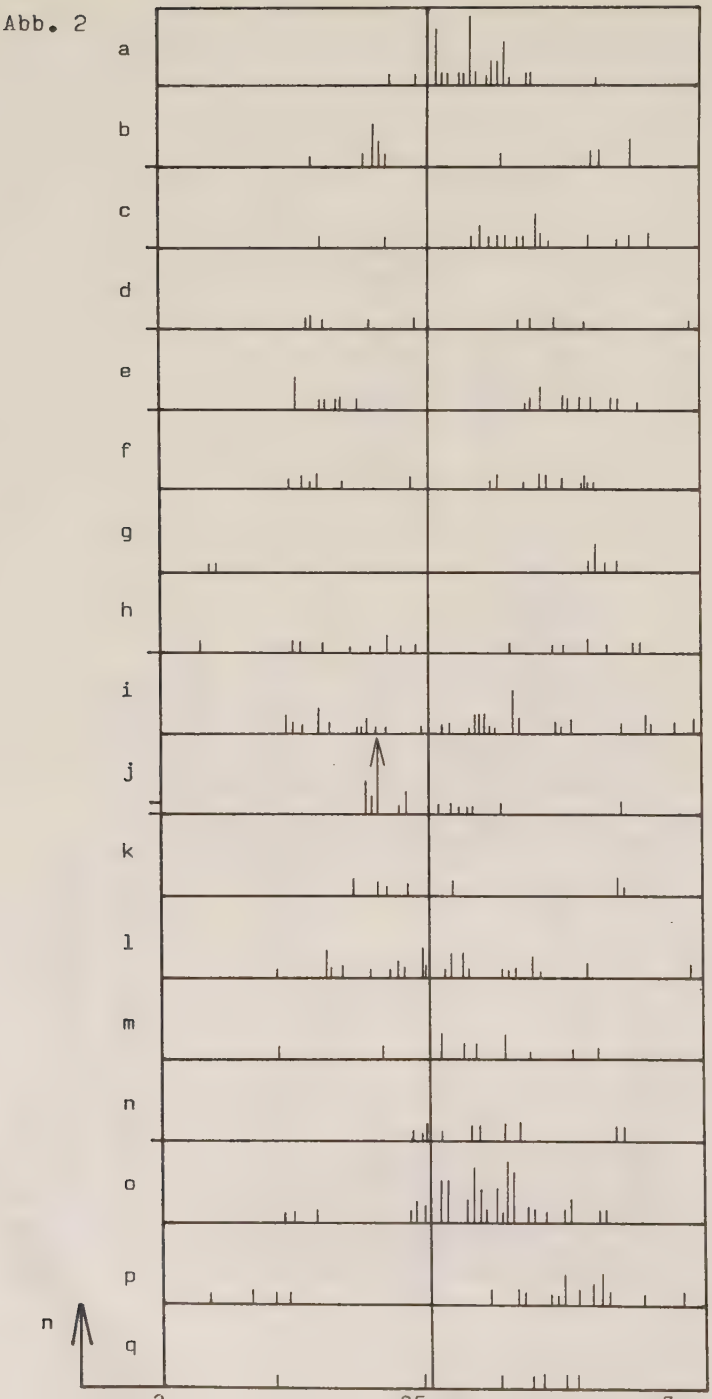
UV-Spektren von Sympathicolytica

LM, wenn nicht anders angegeben: Sauer: o,1 N H_2SO_4 org.: Äthanol

	Absorptionsmaxima in nm	
Substanz	LM sauer	LM organisch
Oxyprenolol	22o, 27o[1)]	
Propanolol		231, 293, 3o6, 32o
Alprenolol		271, 277 (als Salz)
Practolol		248[2)]
Phentolamin	276	
Phenoxybenzamin	262, 268, 274	
Azapetin	248	

1) LM o,1 N HCL
2) LM Methanol

Abb. 2



zu Abb. 2

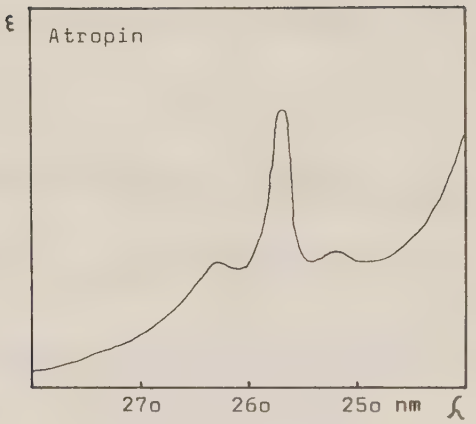
Graphische Darstellung der Absorptionsmaxima der Substanzen aus Tab. 7 - 27.

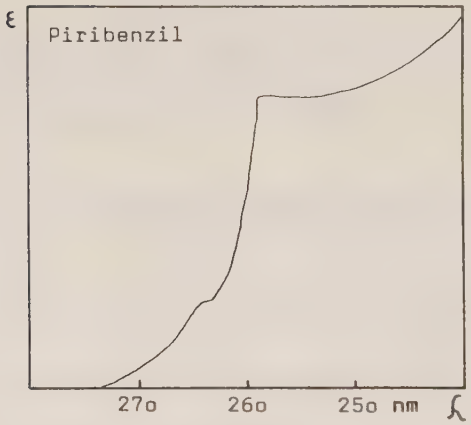
Abszisse: Wellenlänge, Ordinate: n für die Anzahl der Substanzen, die bei der Wellenlänge ein Absorptionsmaximum besitzen.

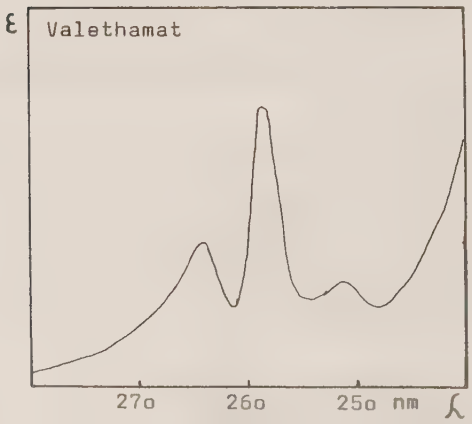
Es wurden immer die Werte der Lösungsmittel verwendet, wo am meisten Werte vorhanden waren. Daraus ergibt sich, daß nicht alle Schaubilder miteinander direkt verglichen werden können. Unter den einzelnen Buchstaben ist für saures Lösungsmittel s, für organisches o und alkalisches a angegeben. In der Abb. sind sie durch verschiedene Symbole hervorgehoben.

a) s Anticholinergika, Spasmolytika
b) o Steroide
c) o Sulfonamide
d) o Antidiabetika
e) o Diuretika
f) s Lokalanaesthetika
g) s Morphinderivate
h) o Analgetika
i) s Antihistaminika
j) a Hypnotika (nur Barbiturate, Piperidindione)
k) s Tranquilizer
l) s Neuroleptika
m) s Antidepressiva
n) o Antiepileptika
o) s Analeptika
p) s Sympathomimetika
q) s Sympatholytika

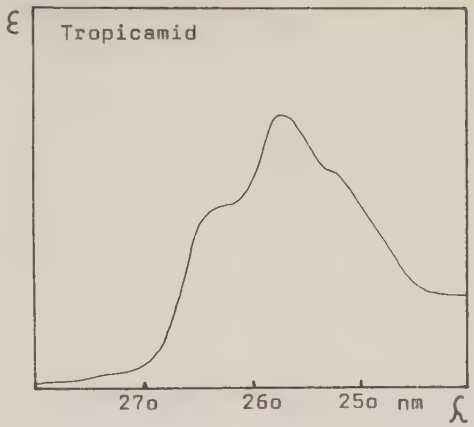
Abb. 3

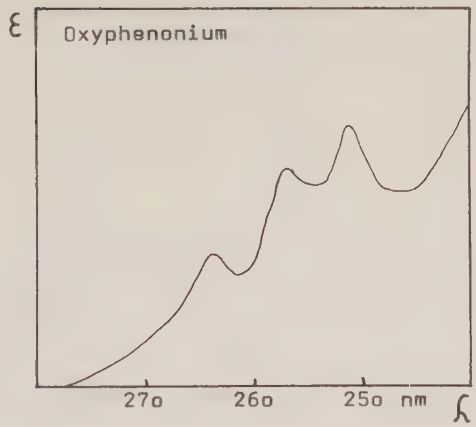

ε
Atropin
27o
26o
25o nm
λ


ε
Piribenzil
27o
26o
25o nm
λ


ε
Valethamat
27o
26o
25o nm
λ

Fortsetzung Abb. 3





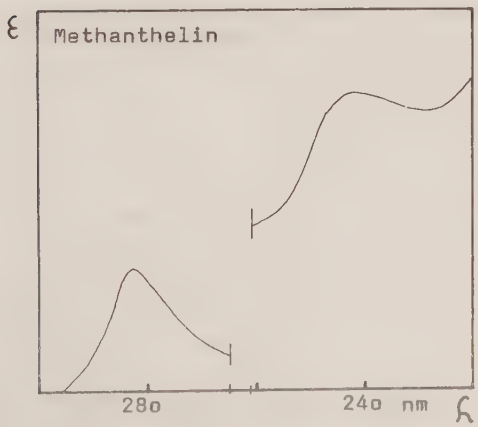
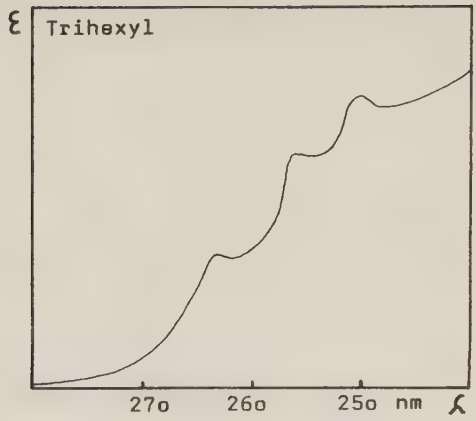
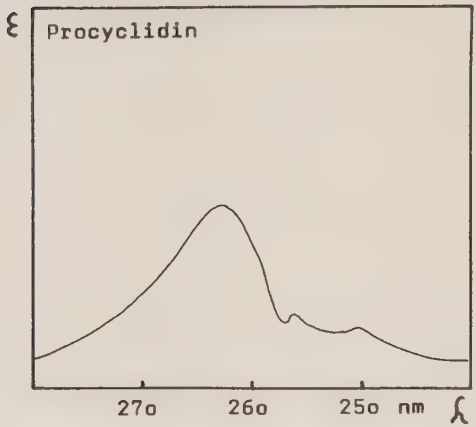
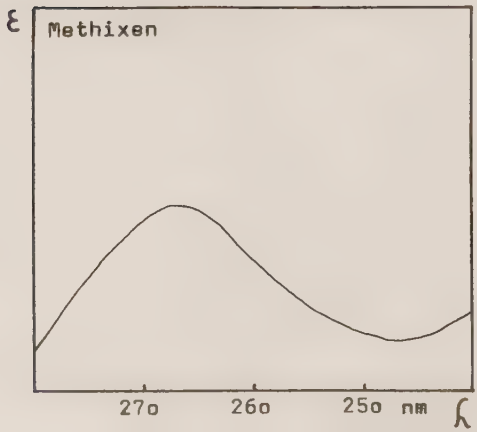


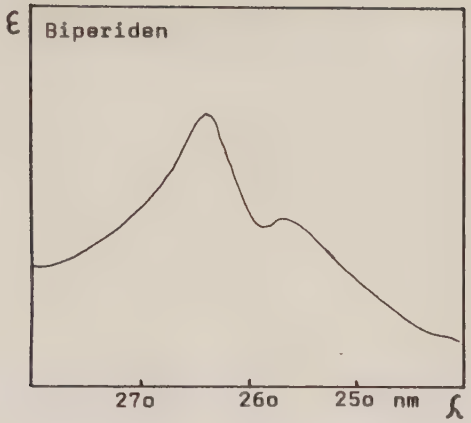
Abb. 4

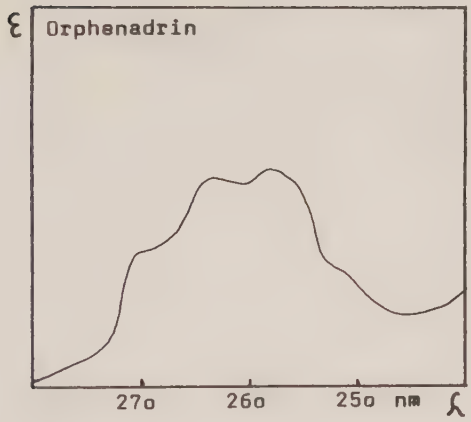

ε
Trihexyl
270
260
250 nm
λ


ε
Procyclidin
270
260
250 nm
λ


ε
Methixen
270
260
250 nm
λ

Fortsetzung Abb. 4





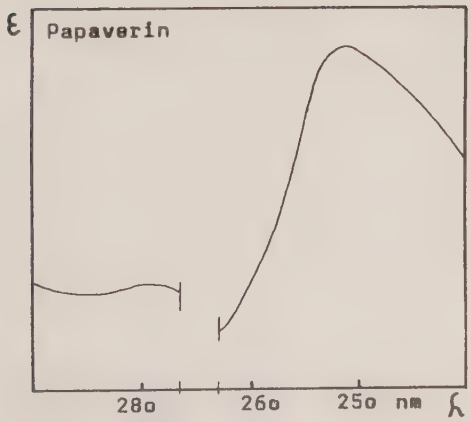
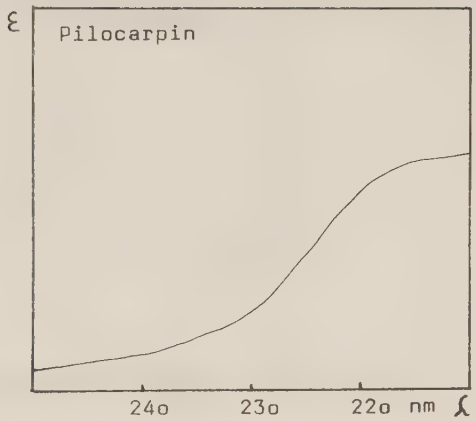
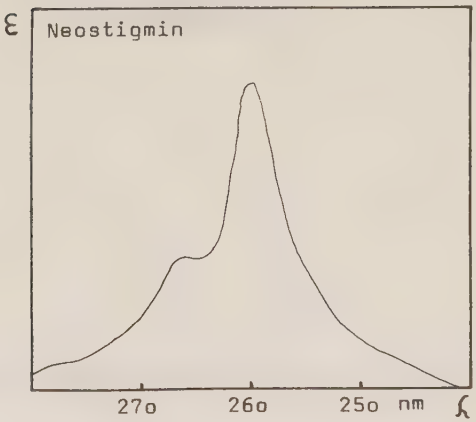
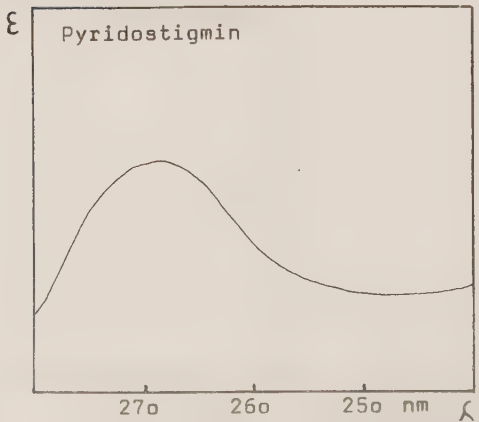


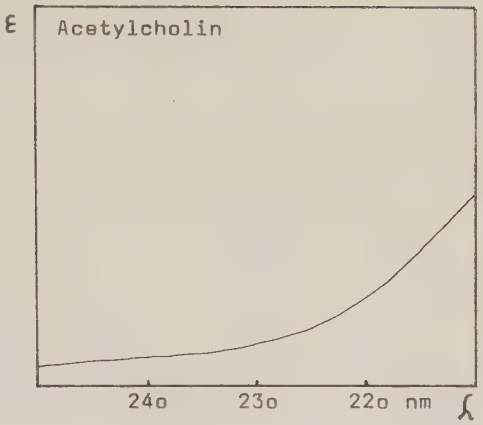
Abb. 5 und 6

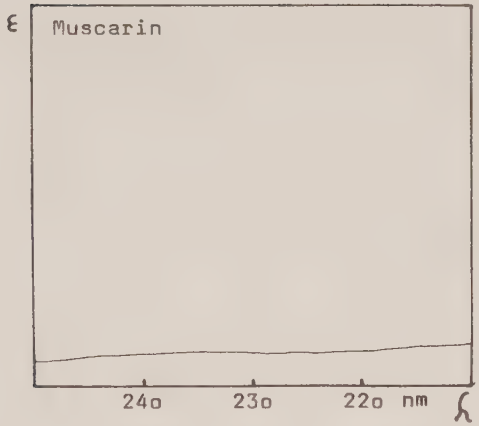

ε
Pilocarpin
240
230
220 nm
λ

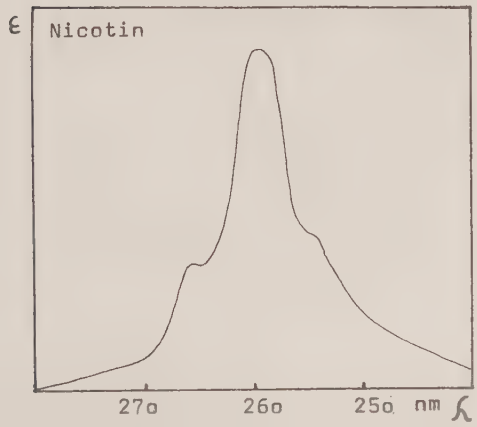

ε
Neostigmin
270
260
250 nm
λ


ε
Pyridostigmin
270
260
250 nm
λ

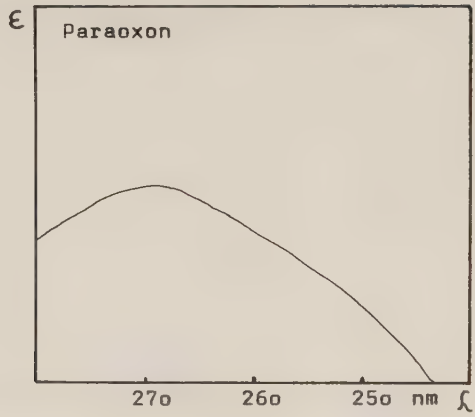
Fortsetzung Abb. 5 und 6

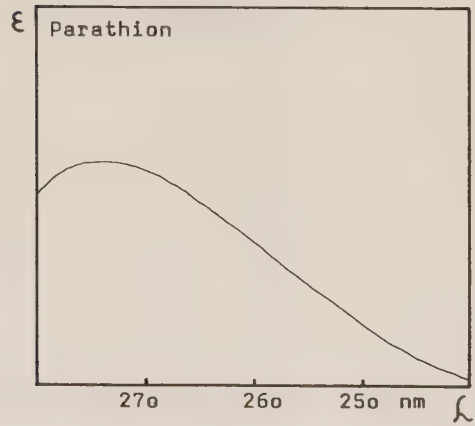






Fortsetzung Abb. 5 und 6





3. Diskussion

Eine direkte Zuordnung von pharmakologischen Wirkungen zu UV-Absorptionen bestimmter Wellenlängen ist nicht möglich. Singulett-Anregungszustände korrelieren nur in wenigen Arzneimittelgruppen mit der Wirkung und sind nicht spezifisch. Am auffälligsten zeigt sich das in der Gruppe der Steroide. Glucocorticoide, Progesteron, Androgene und der Aldosteronantagonist Spironolacton haben trotz verschiedenster Wirkungen fast gleiche Spektren, nur die Östrogene zeigen eine andere Wellenlänge für ihr Absorptionsmaximum. Dies ist dadurch zu erklären, daß die Östrogene ein komplettes aromatisches System in Ring 1 des Sterangerüstes haben. Die anderen verglichenen Substanzen haben lediglich eine Doppelbindung von C 4 nach C 5 bzw. zusätzlich von C 1 nach C 2, die die Möglichkeit der Konjugation mit der Doppelbindung des meistens am C 3 vorhandenen Carbonylsauerstoffs haben. Das resultierende π-System ist trotzdem nicht so delokalisiert wie das π-System des Aromaten. Deshalb sind beide unterschiedlich chromophor. Für die pharmakologische Wirkung sind diese Anregungszustände offensichtlich nicht ausschlaggebend.

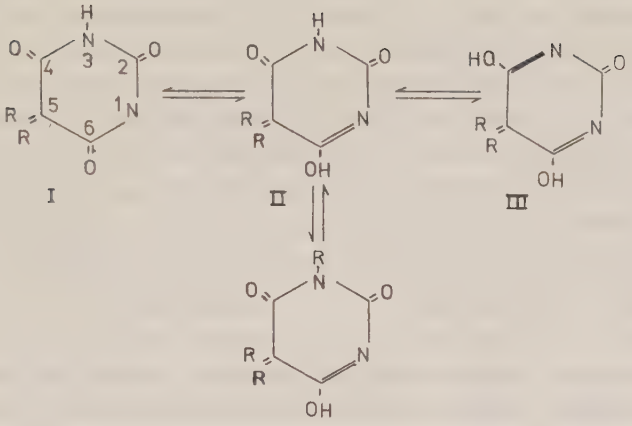
Ebenfalls sehr ähnliche Spektren haben so verschieden wirkende Substanzen wie Anticholinergika, Analeptika, Antiepileptika, Methadon und Pethidin, MAO-Hemmer und andere. Auch die Antitussiva Isoaminil, Oxeladin und Prooxyphen absorbieren bei 251,257 und 263 nm (Tab. 16). Der Benzenoidtyp, bestehend aus einem Aromaten und nicht konjugierten Auxochrom wie NH_2- oder OH-Gruppen, der den meisten dieser Substanzklassen zugrunde liegt, wird UV-spektroskopisch

dafür verantwortlich gemacht. Das Hauptmaximum liegt bei 257 nm. Eine Zusammenstellung solcher Stoffe findet sich in (9).

Bei den Barbituraten, bei denen die Übereinstimmung ohne große Streuung relativ gut ist, ist eine weitergehende Aussage bezüglich der hypnotischen Wirkung als über die chemische Struktur schon möglich ist von den Spektren nicht zu gewinnen. Im Gegenteil: Das Phenobarbital, das als einen Substituenten am C 5 einen Phenylrest trägt, zeigt mit diesem zusätzlichen Chromophor erwartungsgemäß von den nicht-Schwefel-substituierten Barbituraten mit 253 nm die größte Abweichung vom Durchschnittswert 24o nm. Diesem Wert entspricht kein entsprechender Wirkungsunterschied. Das Phenobarbital gilt als Durchschlafmittel und wird auch bei Grand mal Anfällen eingesetzt. Die Ähnlichkeit zwischen der 251 nm Bande der Antiepileptika und den 253 nm des Phenobarbital darf nicht überbewertet werden, da erstens die Meßergebnisse einmal im alkalischen Medium,zum anderen im sauren gewonnen wurden, zweitens zeigt das ebenfalls antiepileptisch wirksame Methylphenobarbital eine Bande bei 244 nm.

Das Methylphenobarbital und das Hexobarbital sind auf der anderen Seite Beispiele dafür, daß auch das Heranziehen spezieller Strukturen zur Erklärung von UV-Spektren mit Vorsicht anzuwenden ist. So wird als Erklärung für die unterschiedliche Absorption von N-substituierten Barbituraten gegenüber nur am C 5 substituierten Vertretern in einer Postulierung folgender Resonanzformeln gesehen: (9)

Im alkalischen:



Nach Substitution am Stickstoff können die Moleküle die Konjugation der Stufe III nicht mehr erreichen und bieten unterschiedliche Chromophore.

Das Hexobarbital absorbiert jedoch bei 24o nm (häufigster Wert der N-unsubstituierten Barbiturate 24o nm), das Methylbarbital bei 244 nm, obwohl sie beide außer einer Disubstitution am C 5 eine Methylgruppe am Stickstoff tragen.

Der UV-Spektroskopiker wird viele der Ergebnisse vorausgesehen haben, wo die Korrelation der Spektren mehr der chemischen Struktur oder dem für die UV-Absorption relevanten Teil als der pharmakologischen Wirkung entspricht. Er wird sich über den Versuch dieser Zuordnung wundern, noch vielmehr als der Analytiker die UV-Spektroskopie gerade zur Differenzierung und Identifizierung von Substanzen täglich benutzt, also den umgekehrten Weg beschreitet.

Die dominierende Wirkung sogenannter chromophorer Strukturen auf UV-Spektren ist unbestritten und der

verschiedene Ausfall der Spektren trotz gleicher pharmakologischer Wirkungen ergibt sich aus solchen Strukturen.

Trotzdem muß im folgenden diskutiert werden, ob nicht doch oder gerade diese Strukturen/Spektren mit allen Abweichungen im Einzelfall für die Wirkung von Bedeutung sind. Insofern hat die Prognose des UV-Spektroskopikers überhaupt nichts zu tun mit der Fragestellung, die den Versuch unternimmt, unbekannte Zusammenhänge zu untersuchen, wenn diese offensichtlich auch komplizierter liegen als zunächst erwartet.

Eine Schwierigkeit interpretierbare Ergebnisse zu erhalten, entsteht dadurch, daß bei vielen der untersuchten Arzneimittelgruppen Wirkmechanismus und Angriffspunkt nicht bekannt sind. Dies trifft für die verschiedenen Analgetika ebenso zu wie für die Psychopharmaka. Auf die Problematik des Metabolismus bzw. der für die therapeutische Wirkung möglicherweise verantwortlichen Metabolite ist bereits weiter vorn eingegangen worden. Die Interaktion mit dem Lösungsmittel sind im Grund- und Anregungszustand verschieden. Je nach Polarität des Lösungsmittels erfolgt deshalb eine Verschiebung des Spektrums, die länger oder kurzwelliger ausfallen kann. Messungen in unterschiedlichem Lösungsmittel sind deshalb nicht vergleichbar. Dies erschwert die Arbeit mit Literaturwerten.

Da die UV-Absorptionsbanden sehr breit sind und auch nach der exakten Ausmessung mit Handmeßgeräten im allgemeinen um +/- 1 nm schwanken, stellt sich die Frage, ob eine nicht meßbare Veränderung der S_1-Zustände für die Änderung der Wirkung ausschlaggebend sein kann.

Wenn die bei einigen der untersuchten Arzneimittelgruppen beobachteten guten Korrelationen sich in umfassenderen Studien bestätigen, ergibt sich die Möglichkeit UV-spektroskopische Verfahren als Vortests in der pharmakologischen Prüfung neuer, unbekannter Substanzen einzusetzen, wodurch aufwendige tierexperimentelle Untersuchungen abgekürzt werden könnten. Ansätze bieten sich hier bei Parasympatholytika und Sympathomimetika.

Bei vielen optisch aktiven Arzneimitteln wird beobachtet, daß erhebliche quantitative Wirkungsunterschiede zwischen links- bzw. rechtsdrehenden Formen bestehen. Die optische Rotationsdispersion wird im UV-Spektrum nicht erfaßt, folgedessen ist eine Aussage wirksam/unwirksam bei entsprechenden optischen Antipoden nicht zu erwarten. Ergänzende polarimetrische Untersuchungen wären hier nötig.

Problematisch bei einer praktischen Anwendung von UV-spektroskopischen Methoden in der Pharmakologie ist die geringe Spezifität. Absorptionen, wie die der untersuchten Spasmolytika, finden sich auch bei völlig anders wirksamen Substanzen. Nach dem augenblicklichen Stand der Untersuchungen und im Hinblick auf die Grenzen in der Auflösung der UV-Absorptionsbanden kann die UV-Spektroskopie als grobe Vororientierung dienen.

Berechnungen von Schmidt und Popp (35) an Molekülen, die am Pharmazeutischen Institut in Kiel synthetesiert worden sind, haben gezeigt, daß sich Korrelationen zwischen den Triplettzuständen und der pharmakologischen Wirksamkeit aufzeigen lassen. In einer in Vorbereitung befindlichen Arbeit konnte über die

Lage der Triplettzustände eine unterschiedliche pharmakologische Wirkung von 2 Substanzen erklärt werden, die sich nur durch die Substitution einer Äthyl- statt einer Methylgruppe unterscheiden.

Bei beiden Substanzen konnten energetisch gleich hohe S_1-Zustände und je vier Triplettzustände errechnet werden. Zwei davon liegen oberhalb des Singulettzustandes. Von den beiden unteren ist bei der Methyl-substituierten Verbindung ein Triplett wesentlich niedriger angeordnet als bei der Äthylsubstituierten. Triplettzustände, die zwar seltener auftreten aber langlebiger sind als Singulettzustände,spielen möglicherweise eine Rolle bei pharmakologisch aktiven Substanzen.

Die in der Einleitung erwähnte Biophotonenstrahlung ist in ihrer spektralen Verteilung analysiert und im Zusammenhang mit den Rechenergebnissen an cancerogenen Kohlenwasserstoffen von Popp zu einem Resonanzmodell der Karzinogenese ausgebaut worden (29, 3o, 31).

Dieses Modell besagt in aller Kürze, daß die DNS über elektromagnetische Felder, genspezifisch moduliert, ihre Steuerungsfunktion ausübt, wobei die DNS in Rückkopplung mit dem Feld auch seinen Einflüssen ausgesetzt ist und somit in Verbindung mit sämtlichen um sie herum stattfindenden Vorgängen steht.

Diese Felder werden über Laser der DNS aufgebaut und verstärkt. Dies geschieht nach Anregung der DNS-Basen, wenn durch induzierte Übergänge vom höchsten Triplettzustand der Base Cytosin beispielsweise zum niedrigsten der Base Thymin das eingestrahlte Photon

selektiv verstärkt wird. Die genspezifische Modulation erfolgt, wenn dieses Trägerfeld bei Phasenschwankungen in den DNS-Strang eindringt. Je nach dem Zustand der Basenpaare dringt es verschieden tief ein und zwingt die normalerweise antiparallel stehenden Spins der Basenpaare in eine parallele Ausrichtung zum Feld. Durch die spontane Spinumkehr wird wiederum dem Trägerfeld eine genspezifische Modulation aufgesetzt.

Ein wesentlicher Punkt dieser Theorie ist die Resonanz zwischen Feld und DNS, die, sobald sie gestört ist, Aktivitäten zu ihrer Wiederherstellung hervorruft, die sich in biologischen Effekten äußern. Das System ist bemüht, die Homoiostase aufrecht zu erhalten. Dauerresonanzgestörte Zellen, die außerhalb des Gesamtverbandes stehen und sich nach eigenen, veränderten Strahlungsmustern vermehren, würden in diesem Modell Krebszellen entsprechen. Nach dieser Theorie, die sowohl mit der viralen, radiogenen und traumatischen Karzinogenese in Einklang zu bringen ist, wäre der Mechanismus der Chemokarzinogenese ein absorptiver Vorgang. Die krebserregende Substanz würde bestimmte Photonen aus dem zellspezifischen elektromagnetischen Feld herausfangen und so die Information verfälschen. Ein Dauerschaden tritt erst auf, wenn durch entsprechend lange oder starke Einwirkung der resonanzgesteuerte Repair überlaufen wird. Auf dieser Vorstellung aufbauend ließen sich auch Wirkmechanismen von Pharmaka diskutieren.

Der Neurophysiologie sind Synapsen elektrischer, chemischer und gemischter, sogenannter conjoint Bauart, bekannt. Wenn auch elektrische Synapsen bis

jetzt nur bei niederen Tieren nachgewiesen werden konnten, steht bis jetzt nichts der Annahme entgegen, daß neben den dominierenden chemischen Transmissionen physikalische eine Rolle spielen. Unter Hinweis auf lichterzeugende und -perzipierende biologische Systeme hält Fischer eine photonische Übertragung an Synapsen für denkbar, die mit den fundierten biochemischen Vorstellungen über Transmitter und Rezeptoren nicht zu kollidieren braucht (12). Die chemischen Transmitter würden den Photonenfluß verstärken oder hemmen, hätten Quencher- oder Antiquencherfunktion. Die UV-spektroskopischen Messungen fügen sich in diese Vorstellung ein. Acetylcholin und Pilocarpin zeigen, daß sie im Bereich von 22o - 3oo nm durchlässig sind, während Anticholinergika hier absorbieren. Ähnlich ist die Beobachtung zu deuten, daß die stark lichterzeugende Oxidation von Luminol durch kleine Dosen von Acetylcholin und Pilocarpin synergistisch beeinflußt wird, große Dosen Pilocarpin nicht kompetetive Autoinhibition zeigen und Atropinsulfat die Wirkung beider Substanzen aufhebt (17).

Sollten sich die Vermutungen über den Informationscharakter zellulärer Lichtemissionen bestätigen, bietet die Möglichkeit einer selektiv absorptiven Beeinflussung dieser Strahlung durch Pharmaka einen neuen Ansatzpunkt zur Erklärung von Wirkmechanismen. Möglicherweise sind es die sich bildenden Pharmakon-Rezeptorkomplexe, die den entscheidenden Einfluß in dieser Richtung ausüben.

In diesem Zusammenhang sei noch darauf hingewiesen, daß sich hinter den auf den ersten Blick nicht einordbaren, uneinheitlichen Wellenlängenkombinationen

ein Code verbirgt, der aus Mustern verschiedener Wellenlängen, entsprechend Singulettanregungen, besteht. Ähnlich den Basentripletts der DNS, die für eine Aminosäure stehen, käme es dann auf die Kombination und nicht das Übereinstimmen oder Nichtübereinstimmen einzelner Absorptionsmaxima an. Zur weiteren Überprüfung der Frage, ob angeregte Zustände wesentlich zum Verständnis von Arzneimitteln beitragen, wären genaue Thermschemen von den wirksamen Substanzen notwendig, die das Ziel weiterer Untersuchungen sein müßten. Sie ließen sich über Rechnungen oder schneller noch über einen speziellen Photonenzähler erstellen, der eine ausreichende Empfindlichkeit aufweist, um Triplettzustände nachzuweisen.

Es kann über die Ergebnisse auch ein Beitrag zur Frage von der Funktion von Biophotonen und weiterhin zum Resonanzmodell der Karzinogenese erwartet werden.

4. Zusammenfassung

Es wird die Frage untersucht, ob Singulett-Anregungszustände von Arzneimittelmolekülen, gemessen über UV-Absorptionsspektren, bestimmend für ihre pharmakologische Wirkung sind.

Hierzu wurden 2o Substanzen UV-spektroskopisch vermessen, die Absorptionsmaxima von 322 weiteren Substanzen aus der Literatur verglichen und auf die Fragestellung hin untersucht.

Eine direkte Zuordnung von einzelnen Absorptionsmaxima zu bestimmten pharmakologischen Wirkungen ist nicht möglich.

Die Bedeutung angeregter Zustände und selektiver Absorptionen von Arzneimittelmolekülen für pharmakologische Wirkungen und die Aussagekraft der UV-Spektroskopie werden diskutiert.

5. Literaturverzeichnis

1 Aebi, H.; Lauber, E.; Lehner, H.; Michaelis, W.:
Zur Kenntnis der Verteilung in den Organen und der Ausscheidung von Methixen.
Arzneim. Forsch. 14, 92, 1964

2 Boehm; Popp, F.A.:
Untersuchung einer Resonanz des Karzinogens 3,4 Benzpyren.
Z. f. Naturforsch. 3o c, 152, 1975

3 Burgen, A.S.V.; Hiley, C.R.; Young, J.M.:
The Binding of (3H)-Propylbenz.-cholin Mustard by Longitudinal Muscle Strips from Guinea Pig Small Intestine.
Br.J.Pharmac. 1974, 5o, 145

4 Colli, L.; Facchini, U.; Guidotti, G.; Dugnanilonati,R.; Orsenigo, M.:
Further Measurements on the Bioluminescence of the Seedlings.
Experientia, 11, 12, 479, 1955

5 Cuatrecasas, P.:
Insulin-Receptor-Interactions in Adipose Tissue Cells: Direct Measurement and Properties.
Proc.Nat.Acad.Sci. USA 68 No 6, 1264, 1971

6 Cuatrecasas, P.:
Insulin-Receptors of Liver and Fat cell Membranes.
Fed.Proc., 32, II, 1838, 1973

7 Cuatrecasas, P.:
Membrane Receptors.
Ann.Rev.Biochem., 43, 169, 1974

8 Cuatrecasas, P.; Hollenberg, M.D.:
Membrane Receptors and Hormon Action.
Adv.Prot.Chem. 3o, 251, 1976

9 Daglish, C.:
Ultraviolett Absorption Spectrophotometry, in
Isolation and Identification of Drugs.
Ed.by Clarke, G.C. The Pharmazeutical Press,
London 1969, Neudruck 1974

1o Ebel, S.:
Handbuch der Arzneimittelanalytik.
Verl.Chemie, Weinheim, New York, 1.Aufl. 1977

11 Ellison, T.; Snyder, A.; Bolge, J.; Okun, R.:
Metabolismof Orphenadrin Citrat in man.
J.Pharm.Exp.Therap. 186 No 2, 284, 197o

12 Fischer, H.A.;
Max-Planck-Institut f.Hirnforsch. Frankfurt
Persönliche Mitteilung

13 Karlin, A. et al.
Assay of the Acetylcholine Receptor by affinity
Labeling.
Anal.Biochem. 76, II, 442, 1976

14 Kornfeld, P.; Samuels, A.J.; Wolf, R.L.; Osserman, K.E.:
Metabolism of 14 C-labeled Pyridostigmine in
Myasthenia gravis.
Neurology, 2o No 7, 634, 197o

15 Kornfeld, P.; Samuels, A.J.; Wolf, R.L.; Osserman, K.E.
The Effect of Chronic Pyridostigmine Administration
on Pyridostigmine-14 C Metabolism in Myasthenia gravis.
Neurology, 21 No 5, 55o, 1971

16 Korolkovas, A.:
Grundlagen der molekularen Pharmakologie.
Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974

17 Kunec-Vajić, E.:
The Activation Actions of Acetylcholine and Pilocarpine on the Oxidation of Luminol.
Experientia 29, 1o1o, 1973

18 Levine, R.M.; Clark, B.B.:
The Physiological Disposition of Oxyphenonium Bromide and Related Compounds.
J.Pharm.Exp.Therap. 121, 63, 1957

19 Manedov, T.G.; Popov, G.A.; Konev, V.V.:
Ultraweak Luminescence of various organisms.
Biofizika, 14, No 6, 1o47, 1969

2o Meunier, J.C.; Changeux, J.P.:
Comparison between the Affinities for reversible Cholinergic Ligands of a purified and membrane bound State of the Acetylcholine-Receptor-Protein from Electrophorus electricus.
FEBS Letters 32, I, 143, 1973

21 Möhler, H.; Okada, T.:
Benzodiazepine Receptor: Demonstration in the Central Nervous System.
Sci 198, 849, 1977

22 Olsen, R.W.; Meunier, J.C.; Changeux, J.P.:
Progress in the purification of the Cholinergic Receptor Protein from Electrophorus electricus by Affinity Chromatography.
FEBS Letters 28, 96, 1972

23 Organic Electric Spectral Data Vol 1-12 1946-197o
Interscience Publication
John Wiley & Sons New York, London, Sydney, Toronto
196o-1976

24 Patrick, J.; Lindstrom, J.:
Autoimmune Response to Acetylcholine Receptors.
Sci, 18o, 871, 1973

25 Pert, C.B.; Snyder, S.H.:
Opiate Receptors: Demonstration in Nervous Tissue.
Sci 179, 1oll, 1973

26 Pert, C.B.; Snyder, S.H.:
Properties of Opiate-Receptor Binding in Rat Brain.
Proc.Nat.Acad.Sci USA 7o, 2243, 1973

27 Popp, F.A.:
Elektronenstruktur und karzinogene Aktivität von
3,4 Benzypren und 1,2 Benzypren.
Z.f. Naturf. 27 b, 85o, 1972

28 Popp, F.A.:
Ein Zusammenhang zwischen Anregungszuständen von
Molekülen und biologischer Wirkung wie Strahlensen-
sibilisierung und Kanzerogenität.
Z.f. Naturf. 28 c, 517, 1973

29 Popp, F.A.:
Resonanzhypothese der Karzinogenese bei policyclischen
Kohlenwasserstoffen.
Z.f. Naturf. 29 c, 92, 1974

3o Popp, F.A.:
Einige Möglichkeiten für Biosignale zur Steuerung
des Zellwachstums.
Arch. Geschwulstforsch. 44, 295, 1974

31 Popp, F.A.:
Erläuterungen zum Resonanzmodell der Karzinogenese.
Z.f. Naturf. 29 c, 454, 1974 a

32 Popp, F.A.; Ruth, B.:
Experimentelle Untersuchungen zur ultraschwachen Photonenemission biologischer Systeme.
Z.f. Naturf. 31 c, 741, 1976

33 Popp, F.A.:
A very significant correlation between carcinogenic activity of polycyclic hydrocarbons and certain properties of their transition-states in the range of the lowest triplet states of the DNA.
Arch. Geschwulstforsch. 47, 97, 1977

34 Pullman, A.; Pullman, B.:
Quant. Biochemistry.
Interscience Publishers, New York, London, 1963

35 Schmidt, H.; Popp, F.A.:
Abt.f. Theoretische und Experimentelle Radiologie im Radiologiezentrum der Philipps Universität Marburg.
Persönliche Mitteilung, Veröffentl. in Vorbereitung

36 Schultz, O.E.; Reimerdes, E.H.:
HMO-Analyse zu den Struktur-Wirkungsbeziehungen von Sedativa und Hypnotika und die Analyse potentieller Sedativa in Form von Homologverbindungen.
Arzneim.forsch. 23, 776, 1973

37 Snyder, S.H.:
The Brain's own opiates.
Chem. Engin. News 28, 26, 1977

38 Somani, M.S.; Roberts, J.B.; Wilson, A.:
Pyridostigmine metabolism in man.
Clin.Pharmac.Therap. 13 No 3, 393, 1972

39 Squires, R.; Baestrup, C. et al.
Benzodiazepine Receptors in Rat Brain.
Nature 266, 732, 1977

Ich danke Herrn Doz.Dr.rer.nat. F.A.Popp
für die Überlassung des Themas und die
freundliche Unterstützung bei der Arbeit.

Lebenslauf

Ich wurde am 2o.5.48 als Sohn des Apothekers Hans Schulze-Solce und seiner Frau, der Ärztin Ilse Schulze-Solce, geb. Kuttner, in Oldenburg i.O. geboren. Von 1954-58 besuchte ich die Volksschule und von 1958-67 das Gymnasium in Sulingen, Niedersachsen.

Nach dem Abitur trat ich eine zweijährige Tätigkeit als Apothekerpraktikant in der Rats-Apotheke Nienburg/Weser an und bestand 1969 das pharmazeutische Vorexamen. Von 197o-73 studierte ich Pharmazie an der Philipps-Universität Marburg, wo ich 1973 das pharmazeutische Staatsexamen ablegte.

Im Sommersemester 1973 begann ich mein Medizinstudium ebenfalls an der Marburger Universität, absolvierte 1974 das Physikum und bin jetzt in den 3. Abschnitt des medizinischen Staatsexamens nach der neuen Approbationsordnung für Ärzte eingetreten.

Marburg im Juli 1978

Meine akademischen Lehrer waren die Herren Professoren und Dozenten:

Marburg, Pharmazie:
Prof.Dr.Dr.h.c.Böhme, Prof.Dr. Hartke,
Prof.Dr. Schmitz, Prof.Dr. Kating, Prof.Dr. List,
Prof.Dr. Ebel, Prof.Dr. Seitz, Prof.Dr. Unterhalt,
Prof.Dr. Otto, Prof.Dr. Haake, Prof.Dr. Willuhn,
Prof.Dr. Eger, Prof.Dr. Nultsch, Prof.Dr. Walcher,
Prof.Dr. Büsing, Prof.Dr. Dimroth, Prof.Dr. Dehnicke

Marburg, Medizin:
Prof.Dr. Koecke, Prof.Dr. Petry, Prof.Dr. Rohen,
Prof.Dr. Amon, Prof.Dr. Castenholz, Prof.Dr. Hensel,
Prof.Dr. Haberich, Prof.Dr. Hildebrandt,
Prof.Dr. Karlsson, Prof.Dr. Schneider, Prof.Dr. Sekeris
Prof.Dr. Braasch, Prof.Dr. Golenhofen,
Prof.Dr. Koransky, Prof.Dr. Portig, Prof.Dr. Hort,
Prof.Dr. Kalbfleisch, Prof.Dr. Schmitz-Moormann,
Prof.Dr. Wendt, Prof.Dr. Ihm, Prof.Dr. Geuss,
Prof.Dr. Oepen, Prof.Dr. Siegert, Prof.Dr. Heß,
Prof.Dr. Schaumlöffel, Prof.Dr. Habermehl,
Prof.Dr. Martini, Prof.Dr. Hardewig, Prof.Dr. Riecken,
Prof.Dr. Gerdes, Prof.Dr. Lange, Prof.Dr. Bode,
Prof.Dr. Knauff, Prof.Dr. Baltzer, Prof.Dr. Hamelmann,
Prof.Dr. Maroske, Prof.Dr. Klein, Prof.Dr. Buchholz,
Prof.Dr. Pots, Prof.Dr. Huch, Prof.Dr. Willenbockel,
Prof.Dr. Eschenbach, Prof.Dr. Dietrich,
Prof.Dr. Pohlen, Prof.Dr. Solcher, Prof.Dr. Heene,
Prof.Dr. Straub, Prof.Dr. Friedrich, Prof.Dr. Eisner,
Prof.Dr. Exner, Prof.Dr. Neurath, Prof.Dr. Rodeck,
Prof.Dr. Kleinsasser, Prof.Dr. Ganz